



Brasília, DF | Março de 2024

Relatório de Recomendação

PROTÓCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da

deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS, Conselho Federal de Medicina - CFM, Associação Médica Brasileira - AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde - NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Múltipla é uma demanda proveniente da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) devido à incorporação do medicamento cladribina oral para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, conforme Protocolo do Ministério da Saúde (Portaria SECTICS/MS Nº 62, de 27 de outubro de 2023).

Este PCDT visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da esclerose múltipla.

Deliberação inicial

Os membros da Comitê de PCDT presentes na 127ª Reunião da Conitec, realizada no dia 08 de março de 2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença imunomediada, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa, que envolve a substância branca e a cinzenta do Sistema Nervoso Central (SNC). Sua etiologia não é bem compreendida, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Até o momento, as interações entre esses vários fatores parece ser a principal razão para diferentes apresentações da EM, bem como diferentes respostas aos medicamentos¹⁻³.

Essa doença acomete usualmente adultos jovens, dos 20 aos 50 anos de idade, com pico aos 30 anos, sendo mais rara quando se inicia fora dessa faixa etária. Em média, é duas vezes mais frequente em mulheres e apresenta menor incidência na população afrodescendente, oriental e indígena⁴⁻⁶. Estima-se que, no mundo, cerca de 2,8 milhões de pessoas vivam com EM. A EM é desigualmente distribuída nas regiões do planeta, haja vista que a prevalência e a incidência tendem a aumentar com a latitude, tanto ao norte quanto ao sul da linha do equador, sendo mais alta na Europa e América do Norte e mais baixa na região da África e do Pacífico Ocidental. Fatores ambientais podem estar relacionados a essa diferença⁶. O Brasil apresenta uma prevalência média de 8,69/100.000 habitantes, e, assim como no mundo, a prevalência varia de acordo com a região de residência do paciente, sendo menor no Nordeste - 1,36 por 100 mil habitantes, e maior na região Sul - 27,2 por 100 mil habitantes⁷.

A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, daí a EM apresentar-se de diferentes formas clínicas (variações fenotípicas). O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroide^{3,8,9}. Os sintomas podem ser graves ou parecer tão triviais que o paciente pode não procurar assistência médica por meses ou anos. Neurite óptica, diplopia, paresia ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de coordenação e equilíbrio, dor neuropática, espasticidade, fadiga, disfunções esfincterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação, são os principais sintomas^{3,10}.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da esclerose múltipla.

2. METODOLOGIA

A descrição detalhada da metodologia científica usada no desenvolvimento do presente PCDT (questões de pesquisa definidas, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção e avaliação das evidências, quando aplicável) está disponível no Apêndice 2. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 3.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G35 - Esclerose Múltipla

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EM é complexo, uma vez que não existe marcador ou teste diagnóstico específico⁸. Ao longo da história, vários modelos foram esquematizados e propostos a fim de orientar e facilitar o diagnóstico dessa doença. Atualmente, os critérios de McDonald, descritos em 2001 e revisados em 2005, 2010 e 2017, são mais frequentemente utilizados¹¹⁻¹⁴. Em geral, o diagnóstico é baseado na documentação de dois ou mais episódios sintomáticos, que devem durar mais de 24 horas e ocorrer de forma distinta, separados por período de no mínimo um mês³, ou seja, disseminados no tempo e no espaço^{13,14}. Exames radiológicos e laboratoriais, em especial a ressonância magnética (RM), podem, em conjunto com as evidências clínicas, ser essenciais para compor o diagnóstico e excluir outras doenças de apresentação semelhante¹¹⁻¹⁴.

O diagnóstico deve ser feito com base nos Critérios de McDonald revisados em 2017¹⁴, descritos no Quadro 1. De acordo com esses critérios, não são necessários exames adicionais quando o paciente apresenta dois ou mais surtos; entretanto, qualquer diagnóstico de EM pode contar com exame de neuroimagem (ressonância magnética) e utilizar a presença de bandas oligoclonais (imunoglobulina G - IgG) no líquido em substituição à demonstração de disseminação da doença no tempo.

De acordo com os critérios de McDonald, é considerado surto todo evento reportado pelo paciente ou objetivamente observado que seja típico de um evento

inflamatório desmielinizante agudo com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de infecção ou febre. O evento deve ser documentado por exame neurológico realizado na mesma época da sua manifestação clínica. Alguns eventos históricos para os quais não haja achado neurológico documentado, mas que sejam típicos de EM, podem prover evidência suficiente de um evento desmielinizante prévio. Relatos de sintomas paroxísticos (históricos ou correntes) devem, no entanto, consistir em múltiplos episódios com ocorrência em período superior a 24 horas.

Segundo os critérios McDonald (2017)¹⁴, a disseminação no espaço pode ser demonstrada na RM por ≥ 1 lesões hiperintensas em T2, sintomáticas ou assintomáticas, que são característicos de EM, em dois ou mais das seguintes quatro áreas do sistema nervoso central: periventricular, cortical/justacortical, infratentorial e medula espinhal. Já a disseminação no tempo pode ser demonstrada pela presença simultânea de lesões captantes de gadolínio e lesões não captantes em qualquer exame de RM, ou nova lesão hiperintensa em T2 ou captante de gadolínio quanto comparada a um exame de RM prévio, independentemente do momento em que foi realizado¹⁴.

Quadro 1. Critérios de McDonald 2017 revisados e adaptados

Número de surtos ^(a)	Número de lesões com evidência clínica objetiva ^(b)	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos	2 ou mais lesões	Nenhum ^(c)
2 ou mais surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhum ^(c)
2 ou mais surtos	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: • Novo surto em localização diferente no SNC - OU • Ressonância Magnética^(d)
1 surto	2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: • Novo surto - OU • Ressonância Magnética^(e) - OU • Presença de bandas oligoclonais no LCR^(f)

1 surto	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: • Novo surto em localização diferente no SNC OU • Ressonância Magnética^(d) E Disseminação no tempo demonstrada por: • Novo surto OU • Ressonância Magnética^(e) OU • Presença de bandas oligoclonais no LCR^(f)
---------	---------	--

Traduzido de Thompson et al., 2017¹⁴

EM = Esclerose Múltipla; SNC = Sistema Nervoso Central; LCR = Exame do líquido cefalorraquidiano.

(a) Definição de surto constantes na seção "Diagnóstico" deste PCDT;

(b) O diagnóstico baseado em evidência clínica objetiva de duas lesões é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objetivamente documentados, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característicos de um evento desmielinizante inflamatório prévio. Pelo menos um surto, entretanto, deve ter seu suporte em achados objetivos. Na ausência de evidência objetiva residual, é necessária cautela;

(c) Nos critérios de McDonald originais (revisão de 2017), não são necessários testes adicionais, entretanto, para efeito deste PCDT adotou-se que qualquer diagnóstico de EM deve ser realizado com acesso à neuroimagem;

(d) Ressonância Magnética para disseminação no espaço conforme descrito na seção "Diagnóstico" deste PCDT;

(e) Ressonância Magnética para disseminação no tempo conforme descrito na seção "Diagnóstico" deste PCDT;

(f) A presença de bandas oligoclonais no líquido não demonstra disseminação no tempo, contudo pode substituir a demonstração de disseminação no tempo.

Após o estabelecimento do diagnóstico, a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS, de *Expanded Disability Status Scale*) (Apêndice 1) deve ser utilizada para o estadiamento da doença, bem como o monitoramento do paciente¹⁰. Essa escala foi proposta por Kurtzke¹⁵ e permite quantificar o comprometimento neuronal dentro de oito sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual, mental e outras funções agrupadas. O escore final da escala pode variar de 0 (normal) a 10 (morte), sendo que a pontuação aumenta 0,5 ponto conforme o grau de incapacidade do paciente¹⁵. É utilizada para o estadiamento da doença e para monitorar o seguimento do paciente.

4.1. Classificação da Esclerose Múltipla

A observação de que a evolução da doença segue determinados padrões clínicos levou à definição de terminologias para descrever os cursos clínicos da doença, de acordo com a ocorrência de surtos e progressão¹⁶. Atualmente, a EM pode ser classificada em^{16,17}:

- **Esclerose Múltipla Remitente recorrente (EMRR)**, caracterizada por episódios de piora aguda do funcionamento neurológico (novos sintomas ou piora dos sintomas existentes) com recuperação total ou parcial e sem progressão aparente da doença.

- **Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP)**, caracterizada pela fase após um curso inicial de remitente-recorrente, no qual a doença se torna mais progressiva, com ou sem recidivas.

- **Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP)**, caracterizada por agravamento progressivo da função neurológica (acúmulo de incapacidade) desde o início dos sintomas.

- **Síndrome Clinicamente Isolada (*Clinically Isolated Syndrome - CIS*)**, que consiste na primeira manifestação clínica que apresenta características de desmielinização inflamatória sugestiva de esclerose múltipla, mas incapaz de cumprir os critérios de disseminação no tempo por neuroimagem ou líquido.

Esses fenótipos podem ainda ser estratificados de acordo com o prognóstico e atividade da doença. A atividade pode ser determinada pela instauração de episódios clínicos ou detecção de achados na ressonância magnética que indiquem lesões captantes de gadolínio ou lesões novas ou em T2. A atividade da doença reflete a existência de um processo neurodegenerativo ou inflamatório ativo, o qual pode afetar o prognóstico, bem como a terapia a ser implementada¹⁶.

As formas recorrentes (EMRR) e progressivas (EMSP e EMPP) podem ser estratificadas em alta, moderada e baixa atividade. A EM de baixa ou moderada atividade é caracterizada por indícios de atividade da doença, contudo sem se enquadrar nos critérios para classificação como de alta atividade¹⁸. Caracteriza-se como EM de alta atividade quando o paciente apresenta: 1) dois ou mais surtos e pelo menos uma lesão captante de gadolínio ou aumento de pelo menos duas lesões em T2 no ano anterior em pacientes não tratados e 2) atividade da doença no ano anterior durante a utilização adequada de pelo menos um medicamento modificador do curso da doença (MMCD), na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou não adesão ao tratamento, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento, e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma lesão captante de gadolínio.

4.2. Falha

A falha poderá ser definida como:

- 1) Falha terapêutica: incidência de pelo menos um surto e evidência de, no mínimo, quatro novas lesões em T2 ao exame de ressonância magnética no período de 12 meses, durante tratamento medicamentoso adequado;

- 2) Intolerância ao medicamento;

- 3) Reações adversas não controláveis; OU
- 4) Falta de adesão ao tratamento.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico de EM pelos critérios de McDonald revisados e adaptados¹⁴, nas formas remitente recorrente (EMRR) ou secundariamente progressiva (EMSP); com evidência de lesões desmielinizantes comprovadas por neuroimagem (ressonância magnética) e diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas.

São critérios de inclusão para o uso de **fingolimode**:

- EMRR classificada como de baixa ou moderada atividade; **E**
- Ocorrência prévia de falha a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento.

Serão classificadas com **EMRR altamente ativa** as pessoas que apresentarem um dos seguintes critérios¹⁸:

- Incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova lesão captante no gadolínio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior em pacientes não tratados; **OU**
- Atividade da doença no ano anterior, durante a utilização adequada de pelo menos um MMCD, na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou não adesão ao tratamento, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e evidência de pelo menos nove lesões hiper-intensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio.

Adicionalmente, são critérios de inclusão para o uso de **natalizumabe**:

- EMRR classificada como de alta atividade; **OU**
- EMRR classificada como de baixa ou moderada atividade **E** falha ou contraindicação ao uso de fingolimode.

Adicionalmente, são critérios de inclusão para o uso de **cladribina oral**:

- EMRR classificada como de alta atividade; **E**

- Ocorrência de falha ou contraindicação ao uso de natalizumabe.

Adicionalmente, são critérios de inclusão para o uso de **alentuzumabe**:

- EMRR classificada como de alta atividade; **E**
- Ocorrência de falha ou contraindicação ao uso de cladribina oral.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com algum dos critérios a seguir:

- Intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo;
- Diagnóstico de EM na forma primariamente progressiva (EMPP);
- Elevação basal das enzimas hepáticas e bilirrubina total acima do limite superior da normalidade (LSN): ALT/TGP e AST/TGO acima de 20 vezes o LSN, Gama GT acima de 10 vezes o LSN e icterícia ou bilirrubina total acima de 10 vezes o LSN;
- Contagem de linfócitos no sangue periférico abaixo de $1.000/\text{mm}^3$. Especificamente, para cladribina, não deve estar fora dos limites de normalidade, conforme valores de referência, antes do início do tratamento no ano 1; e antes do início do ano 2 de tratamento, a contagem de linfócitos no sangue periférico não deve estar abaixo de $800/\text{mm}^3$.

7. CASOS ESPECIAIS

7.1. Síndrome clínica isolada de alto risco de conversão para esclerose múltipla

Caracteriza-se pela primeira manifestação clínica sugestiva de desmielinização inflamatória no SNC, em que o paciente apresente uma ou mais lesões típicas em T2 comprovadas por exame de ressonância magnética e inatribuível a outras doenças. Para esses pacientes, o risco de desenvolver EM varia de 48% a 81%, dependendo do número de lesões ^{16,18}. Nesta situação, o paciente deverá ser investigado para os diversos diagnósticos diferenciais, incluindo outras doenças autoimunes que acometem o SNC, doenças paraneoplásicas e infecções crônicas do SNC. O diagnóstico deve ser feito de acordo com os critérios de McDonald revisados e adaptados ¹⁴. Existem evidências de que a utilização de MMCD, em especial os de primeira linha de tratamento, podem retardar a conversão da CIS (síndrome clinicamente isolada) em EM ¹⁹⁻²³.

12

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Em termos de tratamento, é importante considerar as quatro medidas principais da atividade da doença: (i) surtos, (ii) lesões à ressonância magnética, (iii) progressão da incapacidade e dano difuso por neurodegeneração e (iv) perda do volume cerebral. Além disso, devem-se considerar os perfis de risco, eficácia do mundo real, preocupações específicas de segurança e riscos associados ao uso de cada medicamento a longo prazo. Uma vez que o paciente tenha o diagnóstico de CIS, este Protocolo preconiza que o tratamento seja iniciado apenas após a confirmação de EM, conforme os critérios de inclusão nele estabelecidos, bem como que o paciente seja acompanhado a cada 3-6 meses com RM de crânio ou exame do líquido com banda oligoclonal, com o objetivo de identificar o surgimento de novas lesões desmielinizantes ou lesões impregnadas pelo contraste que não apresentavam esta característica antes ou, ainda, o aumento das dimensões de lesões previamente existentes. Qualquer das alterações descritas configura quadro evolutivo, permitindo o diagnóstico precoce de EM.

7.2. Pacientes com maior risco de desenvolver Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

A Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) é uma infecção oportunista causada pelo vírus JC (vírus John Cunningham ou vírus políoma) que acomete pacientes imunocomprometidos e pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. O teste do vírus JC positivo não determina necessariamente o desenvolvimento de LEMP, uma vez que o vírus é amplamente difundido na população.

Alguns pacientes apresentam fatores que tornam o risco de desenvolver LEMP significativamente maior, tais como:

- presença de anticorpos anti-JCV;
- mais de 2 anos de tratamento com natalizumabe ou fingolimode; ou
- terapia anterior com imunossupressor.

O risco de desenvolver LEMP é ainda maior nos pacientes que:

- Possuem os três fatores de risco para LEMP;
- Apresentam altos índices de anticorpos anti-JCV e foram tratados por mais de 2 anos com natalizumabe, mesmo sem uso prévio de imunossupressor.

Pacientes que apresentem **risco de desenvolver LEMP significativamente maior não estão excluídos do uso de natalizumabe**, desde que os benefícios do tratamento superem seus riscos e sejam considerados individualmente pelo paciente e pela equipe de saúde. Estes pacientes devem ser monitorados e o uso

de natalizumabe deve ser mantido apenas enquanto os benefícios superarem os riscos.

Se o paciente desenvolver LEMP, o tratamento com natalizumabe deve ser permanentemente interrompido.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da EM pode ser complexo, envolvendo ação coordenada de múltiplos profissionais da saúde, com o uso de condutas medicamentosas e não medicamentosas.

8.1. Tratamento medicamentoso

O objetivo do tratamento medicamentoso é a melhora clínica, com aumento da capacidade funcional, redução de comorbidades e atenuação de sintomas. Os glicocorticoides são utilizados para tratar os surtos e mostram benefício clínico a curto prazo, ao reduzir a intensidade e duração dos episódios agudos³. As terapias modificadoras do curso da doença (MMCD) visam reduzir as células imunogênicas circulantes, suprimir a adesão destas ao epitélio e, conseqüentemente, reduzir a migração para o parênquima e a resposta inflamatória decorrente²⁴. Existem ainda os medicamentos para o tratamento dos sintomas relacionados à EM.

8.1.1. Tratamento do surto na esclerose múltipla

Deve ser considerado um surto ou recaída da EM o surgimento de novos sintomas ou piora dos sintomas existentes com duração superior a 24 horas, na ausência de febre, infecção ou qualquer outra causa, após um período estável de pelo menos um mês. Assim, um surto da EM só é diagnosticado após a exclusão de infecção, principalmente do trato urinário e respiratório, e a diferenciação entre uma recaída e a progressão da doença^{25,26}.

O controle dos surtos é um componente crucial do tratamento da EM. A base do tratamento da recidiva envolve o uso de corticosteroide em altas doses para diminuir a inflamação e acelerar a recuperação do paciente^{25,27}. A posologia de metilprednisolona intravenosa é 1 g diariamente durante 3-5 dias. A equipe multidisciplinar deve ser informada da frequência do surto para que possa avaliar a necessidade de alterar algum tratamento complementar em curso^{25,27}. Ao médico assistente cabe a decisão de escolher e individualizar a duração do tratamento para cada paciente, levando-se em consideração os eventos adversos e seu controle.

O paciente deve ser informado dos possíveis eventos adversos temporários do uso de corticosteroide em altas doses: hipertensão arterial, perturbações

gastrointestinais, distúrbios do paladar, palpitação, retenção hídrica, dores no corpo, rubor facial, exacerbação da acne, hiperglicemia e particularmente os efeitos sobre a saúde mental, tais como insônia, labilidade emocional, depressão, confusão e agitação^{25,27}. Os corticoides podem ainda diminuir a resistência imunitária, sendo necessário excluir infecção, principalmente do trato urinário, antes do início da pulsoterapia (metilprednisolona intravenosa em alta dose) e acompanhar o paciente, informando-o sobre a observância de qualquer sinal de infecção²⁵.

A plasmaférese como terapia adjuvante é eficaz no controle das exacerbações nas formas recorrentes de EM, com base em um único ensaio clínico de Fase I (risco baixo de viés e boa qualidade metodológica, de acordo com as Classes de Evidência - CoE). Com base em um único ensaio clínico de Fase II (risco moderadamente baixo de viés e moderada ou pobre qualidade de delineamento, de acordo com as mesmas CoE), a plasmaférese é possivelmente eficaz para doenças desmielinizantes agudas do SNC (incluindo esclerose múltipla, encefalomielite aguda disseminada, neuromielite óptica e mielite transversa) após não responderem ao tratamento com altas doses de corticosteroide. Contudo, este estudo não incluiu subgrupos de pacientes, o que possibilitaria identificar a eficácia em pacientes com diferentes doenças desmielinizantes²⁸.

8.1.2. Medicamentos modificadores do curso da doença

Este Protocolo não recomenda a associação de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), que devem ser usados em monoterapia.

Betainterferonas

As interferonas (IFN) são citocinas com funções antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras e podem ser divididas em três classes principais: tipo 1 (α e β), tipo 2 (γ) e tipo 3 (λ)²⁹. Além disso, as IFN podem ser produzidas por diferentes tipos de células, dependendo da classe; no entanto, tipicamente, os fibroblastos produzem IFN- β e as células dendríticas, IFN- α ³⁰. As betainterferonas (IFN- β) disponíveis no SUS são: betainterferona 1a (IFN- β -1a) e betainterferona 1b (IFN- β -1b).

Embora o mecanismo exato de ação das IFN- β não seja totalmente conhecido, acredita-se que as características anti-inflamatórias, além de seus efeitos nas células endoteliais da barreira hematoencefálica, sejam a causa mais provável de melhora da EM³¹. Além disso, as IFN- β são capazes de promover o aumento da expressão de interleucina (IL-10), diminuição da proliferação de Th1 e microglia, diminuição da apresentação de antígenos, regulação negativa do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) na microglia e limitação do trânsito de células inflamatórias no SNC^{31,32}.

Acetato de glatirâmer

O acetato de glatirâmer (AG) medeia efeitos imunomoduladores pleiotrópicos capazes de alterar as respostas autoimunes específicas da EM^{33,34}. O mecanismo de ação do AG ainda não está completamente elucidado, no entanto, sabe-se que a imunização repetida com AG promove o desenvolvimento de células apresentadoras de antígeno tipo II anti-inflamatórias (Th2) responsáveis pela secreção de interleucina (IL) 4, 5, 10, 13, 27 e fator β de transformação de crescimento (TGF β)^{33,35}. Ademais, estudos demonstraram que, além de induzir a produção de células Th2, o AG também aumenta a frequência e a função das células T reguladoras CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺^{36–40}.

Além disso, foi demonstrado que o AG diminui a diferenciação de células T17, considerada um dos principais fatores patogênicos para doenças autoimunes do SNC⁴¹.

Teriflunomida

A teriflunomida é um medicamento imunomodulador, com propriedades anti-inflamatórias, que inibe seletiva e reversivelmente a enzima mitocondrial di-hidro-orotato desidrogenase. Essa enzima ocupa a quarta posição na via biossintética da pirimidina, ocasionando, conseqüentemente, a inibição de nova síntese desta substância e um efeito citostático subsequente na proliferação de linfócitos T^{42,43}. No entanto, o mecanismo de ação exato para efeitos terapêuticos em pacientes com EM ainda é desconhecido, e as evidências sugerem que envolve uma redução no número de linfócitos ativados capazes de migrarem para o SNC^{43–45}.

Fumarato de dimetila

O fumarato de dimetila (DMF, do inglês *Dimethyl Fumarate*) é um medicamento cujo mecanismo de ação pelo qual exerce efeito terapêutico na EM não é totalmente compreendido. No entanto, sua eficácia clínica tem sido atribuída, principalmente, a um efeito modulador nas células T. Foi demonstrado que o fumarato de dimetila diminui o número total de células T circulantes, com uma redução desproporcional do subconjunto CD8⁺⁴⁶. Além desses efeitos diretos nas células T, estudos indicam que o DMF reduz a atividade pró-inflamatória das células apresentadoras de antígeno, como monócitos e células dendríticas^{47,48}.

Ademais, recentemente foi proposto que o mecanismo molecular chave do DMF pode ser decorrente de uma regulação negativa geral de glicólise, especialmente em células com alto *turnover* metabólico, o que explica, de modo plausível, o motivo de o DMF afetar, principalmente, células T efetoras e de memória⁴⁹. Além disso, presume-se que o DMF diminua as respostas inflamatórias por apresentar outras propriedades, incluindo a ativação do fator nuclear eritroide-2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) da via de transcrição^{50,51}.

Os dados de efetividade avaliados indicam que o DMF não seja uma opção superior ao fingolimode e natalizumabe, embora haja potenciais benefícios em relação à segurança, além de um melhor perfil de adesão e eventos adversos⁵².

Fingolimode

O fingolimode é indicado nos casos de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou histórico de falha nas opções de primeira linha. Trata-se de um composto altamente lipofílico e um pró-fármaco que é metabolizado *in vivo* pela enzima esfingosinaquinase no metabólito ativo fingolimode-fosfato (*fingolimod-P*), um modulador não seletivo dos receptores de esfingosina-1-fosfato (S1PRs)⁵³. Embora não totalmente esclarecida, a atividade moduladora do S1PR se traduz em um bloqueio da migração de linfócitos T dos linfonodos para o SNC, reduzindo assim a atividade inflamatória e as respostas autoimunes específicas da mielina^{53,54}. Desse modo, o fingolimode reduz os surtos e atrasa a progressão da incapacidade em pacientes com EMRR^{53,55}.

Natalizumabe

O natalizumabe é o medicamento preconizado como terceira linha de tratamento de pacientes com EMRR de baixa ou moderada atividade da doença em que se observou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou falha terapêutica aos medicamentos de primeira e segunda linhas. Além disso, o natalizumabe é indicado como primeira opção de tratamento para casos de EMRR altamente ativa, sejam eles virgens de tratamento ou não (ou seja, aqueles que já estão em uso de outros MMCD).

Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que inibe seletivamente molécula de adesão e liga-se à subunidade $\alpha 4\beta 1$ da integrina, altamente expressa na superfície de todos os leucócitos com exceção dos neutrófilos⁵⁶. Esta ligação bloqueia a interação entre a integrina e seu receptor cognato, a molécula-1 de adesão às células vasculares (VCAM-1), que se expressa na superfície do endotélio vascular, e ligantes como a fibronectina e a osteopontina^{57,58}.

O mecanismo de ação específico do natalizumabe na EM não foi totalmente definido. No entanto, sabe-se que no quadro da inflamação do SNC é a interação do $\alpha 4\beta 1$ com a VCAM-1, CS-1 e a osteopontina que intermedeia a adesão e a transmigração de leucócitos para o parênquima cerebral, podendo perpetuar a cascata inflamatória no tecido do SNC⁵⁷. O bloqueio das interações moleculares de $\alpha 4\beta 1$ com os respectivos alvos reduz a atividade inflamatória presente no cérebro devido EM e inibe a progressão do recrutamento de células imunogênicas para os tecidos inflamados, reduzindo, assim, a formação ou o aumento das lesões resultantes da EM⁵⁷.

Cladribina oral

A cladribina oral é preconizada para casos de EMRR com alta atividade da doença em que se observou falha ou contraindicação ao uso de natalizumabe.

Trata-se de um nucleosídeo análogo da desoxiadenosina. Uma substituição de um átomo de cloro no anel de purina faz com que a molécula de cladribina torne-se resistente à degradação pela adenosina deaminase (ADA), aumentando o período de residência intracelular do pró-fármaco cladribina. A fosforilação subsequente da cladribina em sua forma ativa de trifosfato, 2-cloro-desoxiadenosina-trifosfato (Cd-ATP), é obtida nos linfócitos devido aos seus níveis altos de desoxicitidina cinase (DCK) e relativamente baixos de 5'-nucleotidase (5'-NTase). Uma razão elevada de DCK para 5'-NTase favorece o acúmulo de Cd-ATP, tornando os linfócitos particularmente suscetíveis à morte celular. Por possuírem uma razão de DCK/5'-NTase mais baixa, as outras células derivadas da medula óssea são menos afetadas do que os linfócitos. A DCK é a enzima limitante da velocidade de conversão do pró-fármaco da cladribina em sua forma de trifosfato ativo, levando à depleção seletiva de células T e B em divisão e em repouso.

O principal mecanismo de indução da apoptose da Cd-ATP tem ações diretas e indiretas na síntese de DNA e na função mitocondrial. Nas células em divisão, a Cd-ATP interfere com a síntese de DNA pela inibição de ribonucleotídeo redutase e compete com a desoxiadenosina trifosfato na incorporação no DNA pela DNA polimerase. Nas células em repouso, a cladribina provoca quebras nas cadeias simples de DNA, consumo rápido de dinucleotídeos de nicotinamida adenina, depleção de ATP e morte celular. Existe evidência de que a cladribina também pode causar apoptose direta dependente e independente de caspases por meio da liberação do citocromo c e do fator de indução de apoptose no citosol de células em repouso.

O mecanismo pelo qual a cladribina exerce seus efeitos terapêuticos na EM não está totalmente elucidado, porém seu efeito predominante sobre os linfócitos T e B é possivelmente capaz de interromper a cascata de eventos imunes fundamentais para a EM.

Alentuzumabe

O alentuzumabe é preconizado para casos de EMRR com alta atividade da doença em que se observou falha ou contraindicação ao uso de cladribina oral.

Trata-se de um anticorpo monoclonal anti-CD52 IgG1 humanizado que tem o papel de inibir as células que expressam CD52 da circulação. O CD52 é uma glicoproteína de superfície celular ligada à membrana celular por uma âncora de glicosilfosfatidilinositol de 12 aminoácidos⁵⁹. O CD52 é uma das glicoproteínas de membrana mais abundantes em linfócitos T e B e é expresso em células natural killer (NK), monócitos, macrófagos, células dendríticas e granulócitos eosinofílicos e em menor extensão em granulócitos neutrofílicos^{59,60}.

A função exata do CD52 é desconhecida, mas sugere-se que a molécula pode estar envolvida na coestimulação de linfócitos T, na indução de linfócitos T reguladores e na migração e adesão de linfócitos T. A administração de

alantuzumabe causa uma depleção profunda de linfócitos T e B, células NK, células dendríticas, granulócitos e monócitos por três mecanismos: citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpos e indução de apoptose⁶¹.

8.1.2.1. Linhas de tratamento da EMRR com MMCD

Tratamento da esclerose múltipla de baixa ou moderada atividade

Para pacientes com EMRR de baixa ou moderada atividade é preconizado o tratamento conforme as seguintes linhas terapêuticas:

1ª linha: Betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida ou fumarato de dimetila ou azatioprina, em casos de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso), falha terapêutica ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por outra classe de medicamento de primeira linha.

A azatioprina é considerada uma opção menos eficaz e só deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa).

2ª linha: Fingolimode, indicado em casos de falha terapêutica, reações adversas ou resposta sub ótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento.

3ª linha: Natalizumabe, indicado em casos de falha ou contraindicação ao uso de fingolimode.

Tratamento da esclerose múltipla de alta atividade

Para pacientes com EMRR altamente ativa é preconizado o tratamento conforme as linhas terapêuticas a seguir:

1ª linha: Natalizumabe, indicado como primeira opção de tratamento para pacientes com EMRR em alta atividade da doença, com comprovação por meio de

relatório médico e exame de neuroimagem (ressonância magnética), sejam eles virgens de tratamento ou estejam em qualquer outra linha de tratamento.

2ª linha: Cladribina oral, indicada em casos de falha no tratamento ou contraindicação ao uso de natalizumabe.

3ª linha: Alentuzumabe, indicado em casos de falha no tratamento ou contraindicação ao uso de cladribina oral.

Após tratamento e controle da fase de alta atividade da doença, o paciente pode ser realocado para qualquer outra linha de tratamento da EM de baixa ou moderada atividade. A **Figura 1** esquematiza o tratamento medicamentoso com MMCD dos pacientes com EM.

8.2. Tratamento em populações específicas

8.2.1. Crianças e adolescentes

A EM pode acometer crianças e adolescentes. Nestes casos, recomenda-se que o neurologista solicite uma avaliação para afastar leucodistrofias. Confirmada a doença, pode-se tratar com betainterferonas (qualquer representante da classe farmacêutica), fingolimode (se o paciente tiver mais de 10 anos de idade) ou glatirâmer. Inexistem ensaios clínicos que tenham incluído doentes desta faixa etária, sendo os melhores estudos de segurança do tratamento de crianças e adolescentes as séries de casos⁶²⁻⁶⁴ em que se demonstra bom perfil de segurança. A teriflunomida, o fumarato de dimetila, o natalizumabe, a cladribina oral e o alentuzumabe não estão aprovados para uso por menores de 18 anos, não havendo ensaios clínicos com crianças e adolescentes^{44,50,54,57,61,65}, razões pelas quais não são preconizados neste Protocolo para essa faixa etária.

8.2.2. Gestantes

Na gestação, as manifestações clínicas da doença ficam mais brandas, com redução relevante da taxa de surtos principalmente no primeiro trimestre; e aumento da incidência de surtos imediatamente após o puerpério⁶⁶⁻⁶⁹. Em casos de evolução favorável da doença (pontuação na EDSS classificada como estável e baixo, baixa taxa de surtos), preconiza-se não usar imunomodulador nem imunossupressor por possuírem perfil de segurança incerto na gestação.

A teriflunomida e a cladribina oral são contraindicadas para uso por gestantes (categoria de risco X)^{44,65}. Mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar por meio de métodos contraceptivos eficazes durante tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose. A betainterferona 1a é classificada na categoria de risco B para gravidez e pode ser utilizada sob recomendação médica, se clinicamente necessário³⁶⁻⁷⁰. Com relação aos demais MMCD, seu uso deve ser considerado para casos em que a evolução clínica da doença se mostra desfavorável, de forma que os benefícios do tratamento para a mãe superem o risco para o feto.

As evidências indicam não haver diferença entre mães expostas ou não expostas a MMCD (betainterferona 1b, glatirâmer e natalizumabe) para a incidência dos desfechos de morte fetal, aborto espontâneo, aborto induzido, anomalias congênitas, nascimentos prematuros e número de nascidos vivos. Na comparação específica entre mães expostas e não expostas ao betainterferona 1b, foi identificada maior incidência de aborto espontâneo entre as mães que utilizaram betainterferona 1b durante a gestação, apesar de os dados pós-comercialização do medicamento sugerirem frequências de aborto espontâneo e anomalias congênitas comparáveis com a experiência de risco estimado na população em geral. Similarmente, foram identificados mais casos de abortos induzidos entre mães expostas ao glatirâmer durante a gestação, comparativamente às não expostas. Evidências sobre a segurança do uso de fingolimode, fumarato de dimetila e alentuzumabe em mulheres grávidas não foram identificadas. A indicação do tratamento, à luz das evidências, deve ser feita pelo médico assistente, considerando tanto a saúde da mãe quanto a do bebê.

Pacientes do sexo masculino devem adotar precauções para evitar engravidar sua parceira durante tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose.

Há dúvidas acerca dos riscos de amamentar, e os dados disponíveis na literatura sobre o assunto são escassos. Devido ao potencial de reações adversas graves nos lactentes, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com cladribina oral e durante 1 semana após sua última dose⁶⁵. Embora os dados da literatura sobre a transferência de betainterferona 1a para o leite materno sejam limitados, o benefício e o risco potencial da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade terapêutica da mãe com o uso de betainterferona 1a⁷⁰. Quanto aos demais MMCD, preconiza-se não amamentar durante o tratamento medicamentoso.

8.3. Tratamento dos sintomas

A EM é uma doença do SNC com sintomas variáveis em múltiplos outros sistemas. Entre as principais manifestações da EM estão déficits cognitivos e de memória, disfunção intestinal, tremores, ataxia, espasticidade (que engloba rigidez e espasmos musculares), mobilidade reduzida (a qual pode ocorrer com o declínio gradual da função, devido à fraqueza muscular, espasticidade, alterações de

21

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

equilíbrio, coordenação e déficits visuais), e fadiga. O tratamento da EM envolve intervenções não medicamentosas que visam à redução da incapacidade e a melhoria da qualidade de vida, o que, em geral, requer uma equipe multidisciplinar que inclua fisioterapeuta, enfermeiros, psicólogo, terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo e médicos de diferentes especialidades. A qualidade da evidência para as intervenções é insuficiente, não sendo possível preconizar condutas terapêuticas específicas para a maioria desses sintomas ²⁵.

A avaliação e o acompanhamento multiprofissional e multidisciplinar incluem consultas com psicólogo e psiquiatra para tratar depressão e outras manifestações psíquicas, com fisioterapeuta e terapeuta ocupacional, incluindo aconselhamento sobre postura corporal; e com fonoaudiólogo, para distúrbios da fala e complicações afins. Os profissionais da saúde devem incentivar os pacientes a se exercitarem continuamente para obterem benefícios a longo prazo, alertando que exercícios não supervisionados e treinamento de resistência de alta intensidade se associam a risco de lesões. Mas programas de exercícios supervisionados envolvendo treinamento de resistência progressivo moderado, exercícios aeróbicos em caso de pacientes com mobilidade reduzida ou fadiga e reabilitação vestibular para aqueles com desordem do equilíbrio, além de alongamento e ioga, podem ser medidas benéficas. As necessidades das pessoas com EM e o tipo de reabilitação apropriada variam. Os fatores que influenciam a reabilitação apropriada incluem a disponibilidade de assistência domiciliar, a localização geográfica, as metas individuais e o tipo de reabilitação necessária. Porém, não se sabe até o momento qual tipo de reabilitação apresenta maior eficácia ^{25,71,80,72-79}.

Nos casos de fadiga, espasticidade, disfunção intestinal, disfunção erétil e disfunção vesical, devido à complexidade dos sintomas, diagnósticos diferenciais, comorbidades e especificidades da EM, recomenda-se preferencialmente encaminhar o doente para um serviço especializado e que a decisão terapêutica seja individualizada. O tratamento da infecção urinária em pacientes com EM é semelhante ao tratamento de outros pacientes com a mesma infecção. Em geral, o tratamento consiste em uma sucessão ou combinação de antimicrobianos. A determinação do melhor antimicrobiano irá depender dos resultados dos exames do paciente, como por exemplo a urocultura, e da escolha médica ⁸¹⁻⁸⁴.

É estimado que a dor crônica afete mais de 40% dos pacientes com EM. Com relação à dor neuropática, os estudos apresentam alto risco de viés e evidência insuficiente. O Ministério da Saúde tem PCDT da Dor Crônica, inclusive da dor neuropática, e, quando necessário, deve-se encaminhar os pacientes para um serviço especializado no tratamento de dor. Deve-se avaliar a dor musculoesquelética, que é comum em pacientes com EM, sendo essa dor usualmente secundária a alterações de mobilidade e postura. A acupuntura é comumente utilizada no tratamento de distúrbios osteomusculares e de dor. Alguns benefícios para função e dor musculoesqueléticas foram demonstrados e alguns eventos adversos foram identificados. A qualidade da evidência para o tratamento com acupuntura foi considerada de nível baixo a muito baixo. ^{25,85}.

Todos os pacientes com EM devem ser questionados acerca do funcionamento intestinal. A origem da disfunção intestinal é muitas vezes multifatorial, envolvendo o uso de múltiplos medicamentos, efeitos colaterais de

medicamentos, dieta pobre em fibras, sedentarismo, elementos comportamentais, dificuldade de acesso ao banheiro e alterações neurológicas. A intervenção inicial consiste em mudanças do estilo de vida, da alimentação e do hábito intestinal. Disfunção neurogênica intestinal ocorre em 50%-80% dos pacientes com EM devido a lesões na inervação do cólon e pode se manifestar com constipação ou incontinência fecal, que muitas vezes coexistem. A constipação decorre usualmente do tempo de trânsito colônico lento e pode ser exacerbada por dissinergia do assoalho pélvico. Ocorre atraso na transmissão do estímulo motor para o esfíncter anal, assemelhando-se aos pacientes com lesão da medula espinal. As primeiras medidas são conservadoras, como modificação da dieta com aumento de consumo de fibras e de líquidos, mas, em casos de constipação mais intensa e persistente, podem ser necessárias outras intervenções, inclusive invasivas^{81,84,86}.

Transtornos do humor, principalmente depressão e ansiedade, são comuns em pacientes com EM e são muitas vezes desencadeados ou agravados por uma dificuldade em lidar com a doença. O transtorno depressivo tem prevalência entre 36% e 54% e está associado com piora da qualidade de vida, dias de trabalho perdidos, diminuição de adesão ao tratamento e aumento do risco cumulativo de suicídio. O funcionamento cognitivo (processamento mental de memória, concentração, raciocínio e julgamento) também pode ser afetado. Portanto, meios de triagem, como o *Beck Depression Inventory* e o 2-question tool, devem ser considerados para rastrear transtornos depressivos, assim como o *General Health Questionnaire* para detectar transtornos emocionais mais amplos. A assistência psicológica pode ajudar as pessoas com EM inclusive no controle de sintomas como dor e fadiga.

A gravidade da depressão melhorou em nove ensaios clínicos com assistência psicológica, e as intervenções variaram de aconselhamento motivacional à Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) em grupo ou individual, sendo que a maioria dos estudos avaliou a TCC. Em meta-análise, foi calculada a média padronizada das diferenças (do inglês, *Standardized Mean Differences* - SMD) e o tamanho do efeito encontrado ao se analisar os nove estudos (SMD= -0,45) indica que as intervenções psicológicas são ao menos moderadamente eficazes para tratar depressão em pacientes com EM [N=307; SMD= -0,45 (IC 95%: -0,74, -0,16)]. Não houve diferença quando se comparou a TCC com outra terapia (p=0,91). Com relação às evidências de intervenções medicamentosas, elas ainda são incipientes e os estudos apresentam pequeno tamanho amostral e muitas limitações. Por isso, muitas vezes os profissionais da saúde se baseiam na literatura da assistência psiquiátrica à população geral; porém, as características da EM podem afetar a segurança, a tolerabilidade e a efetividade do tratamento antidepressivo, sendo necessárias investigações direcionadas e específicas. Até o momento, apenas três ECR, controlados por placebo, foram realizados para avaliar a eficácia do tratamento medicamentoso de transtornos depressivos na EM. Dois fármacos eram inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e um era tricíclico^{25,87,96-100,88-95}.

A labilidade emocional, também conhecida como efeito pseudobulbar, necessita ser diferenciada de transtorno de humor, pois requer conduta específica e pode ser debilitante, comprometer a funcionalidade e ser acompanhada de outros transtornos psiquiátricos. Um ECR cruzado avaliou a eficácia da amitriptilina

comparado ao placebo. Foi demonstrado um benefício clínico relevante em relação ao placebo, sem eventos adversos relatados¹⁰⁰⁻¹⁰⁹.

No SUS, para o tratamento do transtorno depressivo e da labilidade emocional, estão disponíveis os medicamentos tricíclicos e os inibidores seletivos da receptação de serotonina, tais como a amitriptilina, a nortriptilina e a fluoxetina. Recomenda-se que se individualize o tratamento de acordo com as especificidades do paciente, observando a resposta, a tolerabilidade e o acompanhamento clínico em cada caso. Além disso, recomenda-se o atendimento especializado dos pacientes com EM e transtorno depressivo. Há evidência suficiente de que o tratamento psicológico é eficaz em ajudar as pessoas com EM a lidar com a sua condição e em melhorar sintomas de transtornos depressivos^{25,88,93}.

Outras manifestações, como mobilidade prejudicada, oscilopsia, tontura e vertigem devem, se necessário, ser cuidadas conforme a manifestação e as alternativas disponíveis.

Relatório preliminar

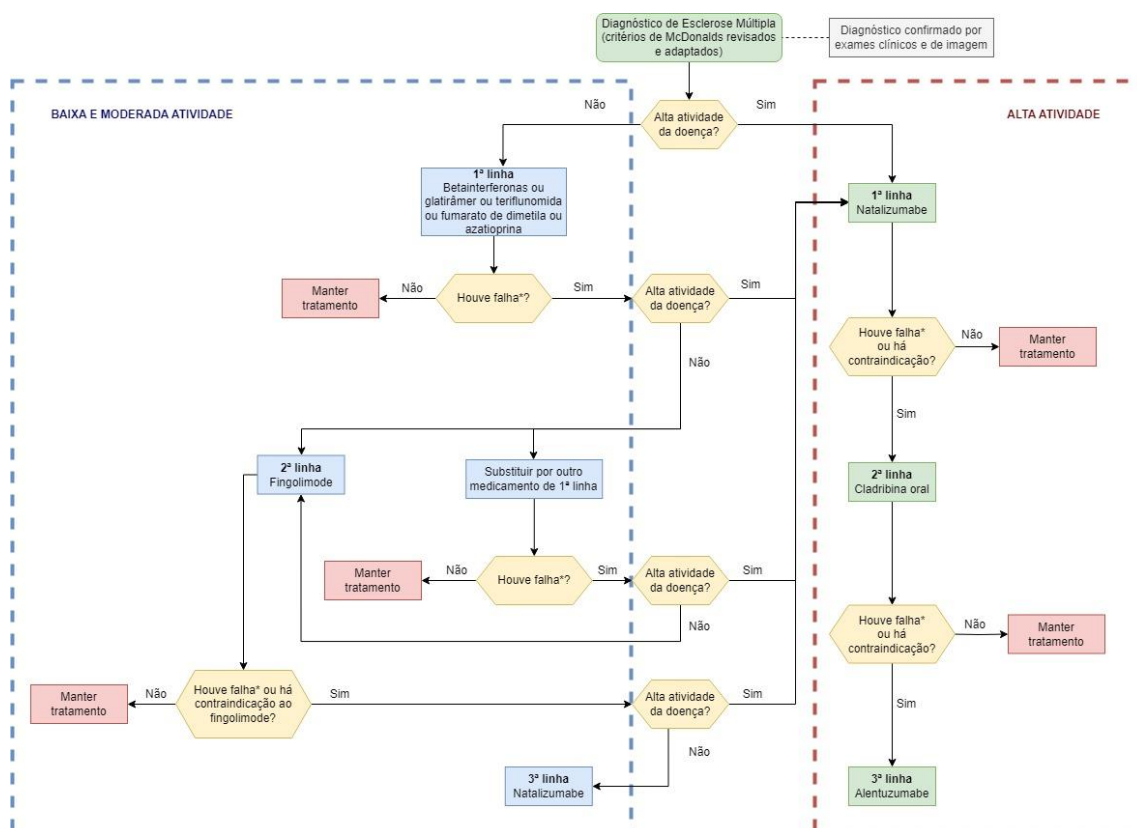


Figura 1. Algoritmo do tratamento da esclerose múltipla com medicamentos modificadores do curso da doença.

***FALHA** poderá ser definida como:

- 1) Falha terapêutica (definida como a incidência de pelo menos um surto e evidência de, no mínimo, quatro novas lesões em T2 no período de 12 meses)
- 2) Intolerância ao medicamento
- 3) Reações adversas não controláveis
- 4) Falta de adesão ao tratamento

Será considerada alta atividade de doença (com comprovação por exames clínicos e de imagem):

a. Para virgens de tratamento: incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova lesão captante no gadolínio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior;

b. Para pacientes falhados a outro(s) Medicamento Modificador do Curso da Doença (MMCD): atividade da doença nos últimos 12 meses, durante a utilização adequada de pelo menos um MMCD, na ausência de intolerância ou não adesão, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e indícios de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio.

Nota 1: Após o tratamento e controle da fase de alta atividade da doença, o paciente pode ser realocado para qualquer outra linha de tratamento da EM de atividade baixa ou moderada.

Nota 2: Na ocorrência de surtos, deve-se proceder com os cuidados e tratamento preconizados neste Protocolo.

8.4. Medicamentos

- Acetato de glatirâmer: solução injetável de 20 mg e 40 mg;
- Alemtuzumabe: solução de injetável de 10 mg/mL em frasco-ampola contendo 1,2 mL;

- Azatioprina: comprimido de 50 mg;
- Betainterferona 1A: solução injetável de 22 mcg (6.000.000UI), 30 mcg (6.000.000 UI) e de 44 mcg (12.000.000 UI);
- Betainterferona 1B: solução injetável de 300 mcg (9.600.000 UI);
- Cladribina oral: comprimidos de 10 mg;
- Fingolimode: cápsula de 0,5 mg;
- Fumarato de dimetila: cápsula de 120 mg e 240 mg;
- Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500 mg;
- Natalizumabe: solução injetável de 20 mg/mL; e
- Teriflunomida: comprimido de 14 mg.

8.5. Esquema de Administração

O **Quadro 2** apresenta os medicamentos disponíveis para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR).

Quadro 2 - Doses e principais eventos adversos dos medicamentos para EMRR

FÁRMACO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE INICIAL	PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS
TRATAMENTO DOS SURTOS			
Metilprednisolona ¹¹⁰	Via intravenosa	1g, 1x ao dia, por 3 ou 5 dias	Disfunção/distúrbio miccional gastrointestinal funcional, cefaleia, meningite, paraparesia/paraplegia, convulsões, distúrbios sensitivos
TRATAMENTO DA EMRR DE BAIXA OU MODERADA ATIVIDADE			
PRIMEIRA LINHA			
Betainterferona 1a ¹¹¹	Via intramuscular	30 µg (6 MUI), 1x semana	Mialgia, febre, calafrios, sudorese, astenia, cefaleia e náusea
Betainterferona 1a ^{112,38}	Via subcutânea	22 µg (6 MUI), 3x semana	
		44 µg (12 MUI), 3x semana	
Betainterferona 1b ¹¹³	Via subcutânea	0,25 mg (8 milhões de MUI), em dias alternados	

FÁRMACO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE INICIAL	PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS
Acetato de Glatirâmer ³⁴	Via subcutânea	20 mg, 1x ao dia OU 40 mg, 3x por semana	Infecção, gripe, dispneia, náusea, artralgia, dorsalgia, astenia, dor torácica e algia
Teriflunomida ⁴⁴	Via oral	14 mg, 1x ao dia	Cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento das transaminases hepáticas
Fumarato de dimetila ⁵⁰	Via oral	120 mg, 2x ao dia por 7 dias; e 240 mg, 2x ao dia	Rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náusea, dor abdominal, dor abdominal superior)
Azatioprina ¹¹⁴	Via oral	1-3 mg/kg de peso corporal ao dia	Infecções virais, fúngicas e bacterianas; leucopenia, anemia, colestase, hipersensibilidade, disfunção hepática
SEGUNDA LINHA			
Fingolimode ⁵⁴	Via oral	0,5 mg, 1x ao dia	Tosse com catarro, dor no peito, dor nas costas, febre, vômitos, náusea, diarreia, bradicardia
TERCEIRA LINHA			
Natalizumabe ⁵⁷	Via intravenosa	300 mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas
TRATAMENTO DA EMRR DE ALTA ATIVIDADE			
PRIMEIRA LINHA			
Natalizumabe ⁵⁷	Via intravenosa	300 mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas
SEGUNDA LINHA			
Cladribina	Oral	3,5 mg/kg de peso corporal em 2 anos	Linfopenia, bolhas nos lábios (herpes oral), herpes zoster com manifestação na pele, erupção na pele, queda de cabelo e pelos, diminuição do número de neutrófilos
TERCEIRA LINHA			

FÁRMACO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE INICIAL	PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS
Alentuzumabe ⁶¹	Via intravenosa	12 mg/dia <u>Tratamento inicial</u> : 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg) <u>Ciclos adicionais</u> : 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg), administrados pelo menos 12 meses depois do tratamento anterior	Linfopenia, leucopenia, taquicardia, hipertireoidismo, náusea, pirexia, fadiga, calafrios, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, cefaleia, erupção cutânea, urticária, prurido, erupção cutânea generalizada, ruborização

Nota 1: O tratamento inicial com alentuzumabe contempla 2 ciclos de uso do medicamento com o intervalo de 12 meses entre eles. Em alguns pacientes, no entanto, pode ser necessário retratamento com ciclos adicionais (terceiro ou quarto ciclo de tratamento), que devem ser administrados, pelo menos, 12 meses depois do ciclo anterior.

Nota 2: O tratamento com cladribina oral deve ser iniciado e supervisionado por médico com experiência no tratamento da esclerose múltipla.

Cronograma geral do tratamento

A dose cumulativa recomendada da cladribina oral é de 3,5 mg/kg de peso corporal em 2 anos, administrada como 1 ciclo de tratamento de 1,75 mg/kg por ano. Cada ciclo de tratamento consiste em 2 semanas de tratamento, uma no início do primeiro mês e outra no início do segundo mês do respectivo ano de tratamento. Cada semana de tratamento consiste em 4 ou 5 dias nos quais o paciente recebe 10 mg ou 20 mg (um ou dois comprimidos) como dose única diária, em função do peso corporal.

A dose estimada por semana de tratamento é determinada conforme o peso do paciente (Quadro 3). Após definida a dose e a quantidade de comprimidos a ser administrada na semana, a periodicidade e o número de comprimidos a serem administrados devem seguir as orientações do Quadro 4.

Após a conclusão dos 2 ciclos de tratamento, não são necessários tratamentos adicionais com cladribina nos anos 3 e 4.

Quadro 3 - Dose de cladribina oral por semana de tratamento e por peso de paciente em cada ano de tratamento

Faixa de peso do paciente (kg)	Dose em mg (número de comprimidos de 1- mg) por semana de tratamento	
	Semana 1	Semana 2
40 a 49	40 mg (4 comprimidos)	40 mg (4 comprimidos)
50 a 59	50 mg (5 comprimidos)	50 mg (5 comprimidos)
60 a 69	60 mg (6 comprimidos)	60 mg (6 comprimidos)
70 a 79	70 mg (7 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
80 a 89	80 mg (8 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
90 a 99	90 mg (9 comprimidos)	80 mg (8 comprimidos)
100 a 109	100 mg (10 comprimidos)	90 mg (9 comprimidos)
110 e acima	100 mg (10 comprimidos)	1000 mg (10 comprimidos)

Fonte: Bula do medicamento cladribina oral⁶⁵

Quadro 4 – Periodicidade e quantidade de comprimidos de cladribina oral de 10 mg durante a semana de tratamento.

Número total de comprimidos por semana	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Fonte: Bula do medicamento cladribina oral⁶⁵

8.6. Contraindicações

Os medicamentos preconizados por este Protocolo são contraindicados para pessoas que apresentem:

Acetato de glatirâmer

Hipersensibilidade conhecida ao acetato de glatirâmer ou manitol.

Alentuzumabe

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;

Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV);

Infecção ativa grave até a resolução completa da infecção;

Hipertensão não controlada;

História de dissecação arterial das artérias cervicocefálicas;

História de acidente vascular cerebral;
História de angina de peito ou infarto do miocárdio;
Coagulopatia conhecida, em terapia antiplaquetária ou anticoagulante.

Azatioprina

Hipersensibilidade conhecida à azatioprina ou a qualquer outro componente da fórmula. A hipersensibilidade à mercaptopurina deve alertar o médico quanto à provável hipersensibilidade a azatioprina.

Betainterferona 1A

Hipersensibilidade à betainterferona recombinante ou natural, ou a qualquer outro excipiente da formulação;
Depressão grave e/ou ideação suicida.

Betainterferona 1B

História de hipersensibilidade à betainterferona natural ou recombinante ou a qualquer excipiente do produto.

Cladribina oral

Hipersensibilidade à cladribina ou a qualquer um dos excipientes do comprimido;
Infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV);
Infecção crônica ativa (tuberculose ou hepatite);
Início do tratamento com cladribina em pacientes imunocomprometidos, incluindo pacientes atualmente recebendo terapia com imunossuppressores ou mielossuppressores;
Malignidade ativa;
Insuficiência renal moderada ou grave (depuração da creatinina < 60 mL/min);
Gravidez e lactação.

Fingolimode

Conhecida hipersensibilidade ao fingolimode ou a qualquer um dos excipientes;
Ocorrência recente (últimos 06 meses) de infarto do miocárdio, derrame, angina instável, ataque isquêmico transitório, insuficiência cardíaca descompensada necessitando hospitalização, insuficiência cardíaca classe III/IV;
Histórico ou presença de bloqueio atrioventricular de 2º grau com Mobitz tipo II ou 3º grau do bloqueio atrioventricular, doença do nó sinusal (exceto o paciente que faz uso de marca-passo);
Hipertensão arterial não controlada, apneia do sono grave não tratada;
Uso de medicamentos antiarrítmicos classe Ia ou classe III;
Intervalo de QT maior ou igual a 500 ms;
Insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* classe C).

Fumarato de dimetila

Hipersensibilidade ao fumarato de dimetila ou a qualquer outro componente da fórmula;

LEMP suspeita ou confirmada.

Metilprednisolona

Infecções sistêmicas por fungos;

Hipersensibilidade conhecida à metilprednisolona ou a qualquer componente da fórmula;

O uso pelas vias de administração intratecal e epidural é contraindicado.

Natalizumabe

Hipersensibilidade ao natalizumabe, ou a qualquer outro componente da fórmula;

LEMP;

Pacientes que apresentem maior risco de manifestação de infecções oportunistas, incluindo pacientes imunocomprometidos (aqueles que estão atualmente em tratamento com medicamentos imunossupressores ou aqueles imunocomprometidos por terapias anteriores, por exemplo com mitoxantrona ou ciclofosfamida);

A combinação de natalizumabe com betainterferonas e acetato de glatirâmer;

Pacientes com câncer, exceto no caso de pacientes com carcinoma das células basais cutâneas.

Teriflunomida

Hipersensibilidade conhecida à teriflunomida, leflunomida ou a qualquer um dos componentes da formulação;

Insuficiência hepática grave;

Mulheres grávidas, ou mulheres com potencial de engravidar e que não estejam utilizando métodos contraceptivos confiáveis, durante o tratamento com teriflunomida e por todo o tempo em que o nível plasmático esteja acima de 0,02 mg/L.

8.7. Critérios de Interrupção

Serão considerados critérios de interrupção do uso do respectivo medicamento: a incapacidade do paciente de adesão ao tratamento, a impossibilidade de monitorização dos eventos adversos e a toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) do medicamento.

O tempo de tratamento ou a troca de medicamento são determinados pela falha terapêutica ou pelo surgimento de eventos adversos intoleráveis, após considerar todas as medidas para sua atenuação.

Considera-se falha terapêutica a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo quatro novas lesões em T2 ao exame de ressonância

magnética no período de um ano, durante tratamento medicamentoso adequado ¹¹⁵. Tais critérios são válidos para qualquer dos tratamentos preconizados.

Pacientes de ambos os sexos que planejam conceber e engravidar devem observar as seguintes condutas de interrupção: pacientes masculinos e femininos em uso de teriflunomida e cladribina oral devem utilizar métodos contraceptivos eficazes para evitar a concepção devido à teratogenicidade desses medicamentos; pacientes em uso de fumarato de dimetila e fingolimode devem evitar engravidar enquanto estiverem utilizando estes medicamentos; pacientes que planejam a gravidez devem engravidar somente após dois meses de interrupção do tratamento com fingolimode; pacientes que planejam a gravidez devem engravidar somente após quatro meses de interrupção do tratamento com alentuzumabe; pacientes masculinos e femininos devem adotar medidas contraceptivas adequadas em uso de azatioprina^{27,29-31, 113}.

O aleitamento materno deve ser suspenso durante cada ciclo de tratamento com alentuzumabe e por quatro meses depois da última infusão de cada ciclo de tratamento.

8.8. Benefícios esperados do tratamento

- Aumento da sobrevida global (considerando morte e surtos);
- Aumento da sobrevida livre de surtos;
- Ausência de progressão da incapacidade, medida pelo EDSS;
- Ausência de eventos adversos graves, principalmente infecciosos (por exemplo, LEMP).
- Melhora sintomática;
- Diminuição da frequência e gravidade das recorrências; e
- Redução do número de internações hospitalares.

9. MONITORAMENTO

Na maioria dos casos, o monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. O monitoramento dos eventos adversos dos medicamentos ou classe de medicamentos deve ser feito de acordo com o medicamento específico em uso.

Betainterferonas

O monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. Observar as taxas e gravidades dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos. Os seguintes exames básicos devem ser solicitados: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP e fosfatase alcalina), bilirrubina total e TSH (hormônio tireotrófico). As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses), relato de eventos adversos e resultados dos exames laboratoriais (a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitorização a cada 6 meses).

Os eventos adversos mais frequentes com o uso de betainterferona são: síndrome gripal ou uma combinação de febre, calafrios, mialgia, indisposição e sudorese; distúrbios psíquicos (depressão, ansiedade e instabilidade emocional); cefaleia; dor abdominal; incontinência urinária; alterações menstruais; erupção cutânea; reação no local de injeção (inflamação, abscesso, necrose ou outro tipo de complicação) ^{70,111-113}.

Alterações da função tireoidiana. Alterações da função tireoidiana foram observadas em pacientes em uso de betainterferona ¹¹⁶⁻¹²⁰. Pacientes em tratamento com betainterferona podem ocasionalmente desenvolver ou agravar distúrbios da tireoide ^{70,111-113}. Recomenda-se a realização do exame de TSH e avaliação de função tireoidiana antes de iniciar-se o tratamento e o seu monitoramento, caso estejam fora dos limites normais.

Alterações de hemograma. As anormalidades laboratoriais mais comumente observadas são linfopenia, neutropenia e leucopenia. Essas alterações raramente são graves e sempre reversíveis. Contagens sanguíneas completas e diferenciais devem ser obtidas antes do início do tratamento e acompanhadas regularmente pelo médico assistente. Se as alterações laboratoriais ficarem abaixo dos seguintes limites, a dose deverá ser temporariamente reduzida ¹²¹⁻¹²³:

- hemoglobina menor de 10g/dL;
- leucócitos abaixo de 3.000/mm³;
- neutrófilos abaixo de 1.500/mm³;
- linfócitos abaixo de 1.000/mm³; e
- plaquetas abaixo de 75.000/mm³.

Se ocorrerem desvios extremos dos valores normais, preconiza-se a suspensão do medicamento. Quando os valores se normalizam, geralmente é possível um aumento gradual da dose, sem que ocorram complicações ou intercorrências ¹²³.

Alterações da função hepática. O uso do medicamento pode causar disfunção hepática com elevação das enzimas e da bilirrubina. Casos de lesão hepática, incluindo hepatite, também foram relatados com o uso de betainterferona. A ocorrência de elevação nos níveis de enzimas hepáticas e da bilirrubina deve ser

investigada e monitorada minuciosamente. Se os níveis se tornarem significativamente elevados ou se existirem sintomas ou sinais clínicos associados, como icterícia, deve-se considerar a interrupção do tratamento. Após a normalização laboratorial da função hepática e na ausência de evidência clínica de lesão hepática, pode-se considerar a reintrodução do medicamento com o acompanhamento apropriado ^{70,111-113} (Quadro 5).

Quadro 5 - Orientações para monitoramento da função hepática de pacientes em uso de IFN- β

Medicamentos	Alterações hepáticas	Monitoramento
IFN- β (1a ou 1b): - IFN-1a (22 mcg) - IFN-1a (30 mcg) - IFN-1a (44 mcg) - IFN-1b (300 mcg)	Grau 1 ALT 1 a ≤ 3 vezes (x) LSN AST 1 a ≤ 3 x LSN FA 1 a $\leq 2,5$ x LSN BT 1 a $\leq 1,5$ x LSN	Manter tratamento e monitorar.
	Grau 2 ALT 3 a 5 x LSN AST 3 a 5 x LSN FA 2,5 a 5 x LSN BT 1,5 a 3 x LSN	Interromper a IFN- β , reiniciando seu uso quando as enzimas hepáticas estiverem: ALT e AST abaixo de 3 x LSN; FA abaixo de 2,5 x LSN; BT abaixo de 1,5 x LSN.
	Grau 3 ALT >5 a 20 x LSN AST >5 a 20 x LSN FA >5 a 10 x LSN BT >3 a 10 x LSN	Interromper a IFN- β , reiniciando seu uso quando as enzimas hepáticas estiverem: ALT e AST abaixo de 3 x LSN; FA abaixo de 2,5 x LSN; BT abaixo de 1,5 x LSN. Grau 3 de forma recorrente, suspender tratamento.
	Grau 4 ALT >20 x LSN AST >20 x LSN FA >20 x LSN BT ou icterícia >10 x LSN	Suspender tratamento.

Fonte: Elaboração própria⁷⁰

Legenda: AST/TGO: aspartato aminotransferase/transaminase glutâmico-oxalacética; ALT/TGP: alanina aminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica/; FA: Fosfatase Alcalina; BT: Bilirrubina Total; LSN: limite superior da normalidade.

Acetato de glatirâmer

O monitoramento é clínico (taxa de surtos, EDSS e eventos adversos) e não são exigidos exames laboratoriais. O medicamento pode apresentar uma reação adversa imediata pós-injeção: vasodilatação, dor torácica, dispneia, palpitação ou taquicardia, ansiedade, sensação de fechamento da garganta e urticária. Em geral, estes sintomas aparecem vários meses após o início do tratamento, embora possam ocorrer no início do tratamento e certos pacientes possam apresentar um ou vários desses sintomas ³⁴. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

As reações adversas mais frequentes são as que ocorrem no local da injeção: eritema, algia, nódulo, prurido, edema, inflamação, hipersensibilidade e ocorrências de lipoatrofia e necrose de pele. A lipoatrofia é do tipo involucional ou reação de corpo estranho, sendo considerada como permanente. Para auxiliar na possível diminuição desses eventos, o paciente deve ser orientado a seguir adequadamente as técnicas de injeção e fazer rodízio dos locais de injeção diariamente. Os pacientes devem ter os locais de aplicação frequentemente examinados por inspeção visual e palpação ^{33,34}.

Os eventos adversos não localizados mais comuns podem ser agrupados de acordo com a seguinte convenção: muito comum (incidência $\geq 10\%$) e comum (incidência entre 1% e 10%). Os eventos adversos muito comuns são: infecção, gripe, ansiedade, depressão, vasodilatação, dispneia, náusea, rash cutâneo, artralgia, dorsalgia, astenia, dor torácica e outras algias. Os eventos adversos comuns são: linfadenopatia, aumento de peso, tremor, distúrbios oculares, palpitações, taquicardia, vômitos, distúrbios da pele, calafrios, edema da face e candidíase vaginal. O médico responsável deve considerar a gravidade desses eventos para reduzir a dose preconizada por um determinado período e, paulatinamente, proceder à sua recomposição ^{33,34}.

A mudança de frequência na aplicação diária (glatirâmer 20 mg/mL) para três vezes por semana (glatirâmer 40 mg/mL) revelou uma diminuição em 60% na taxa de eventos adversos ³³.

Fumarato de dimetila

O monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidades dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos. Os exames laboratoriais básicos que devem ser solicitados são: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP e fosfatase alcalina) e bilirrubina total. As taxas de surtos e EDSS devem ser verificadas e relatadas a cada 3 meses. Os exames laboratoriais devem ser monitorados a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitoramento a cada 6 meses. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) são rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náusea, dor abdominal). Outras reações comuns (incidência entre 1% e 10%) são: leucopenia, linfopenia, sensação de queimação, fogacho, vômito, gastrite, prurido, eritema, proteinúria e aumento de transaminases/aminotransferases ^{45,50}.

Há relato de ocorrência de LEMP em caso de linfopenia prolongada, moderada a grave, após a administração de fumarato de dimetila. A ocorrência de LEMP com o uso do fumarato de dimetila é considerado um evento adverso muito raro; contudo, ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LEMP, o medicamento deve ser suspenso e uma investigação diagnóstica apropriada deve ser procedida ^{50,52,124}.

Alterações de hemograma. Pacientes em tratamento com fumarato de dimetila podem desenvolver linfopenia. Assim, é recomendado o monitoramento frequente a partir de hemogramas completos, incluindo contagem de linfócitos. Recomenda-se atenção reforçada em pacientes com linfopenia, devido ao aumento do risco para desenvolver LEMP, conforme casos listados a seguir:

Quadro 6 - Orientações para monitoramento da linfopenia em pacientes em uso de fumarato de dimetila

Alterações hepáticas	Monitoramento
Contagem de linfócitos abaixo do limite inferior do normal, conforme definido pelo intervalo de referência do laboratório local.	Monitoramento regular da contagem absoluta de linfócitos. Fatores adicionais que possam aumentar ainda mais o risco individual de LEMP devem ser considerados.
Reduções moderadas na contagem absoluta de linfócitos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $< 0,8 \times 10^9/L$, persistentes por mais de seis meses.	A relação benefício/risco do tratamento deve ser reavaliada.
Linfopenia severa prolongada (contagens de linfócitos $< 0,5 \times 10^9/L$) persistente por mais de 6 meses.	Suspender tratamento.

Fonte: Elaboração própria⁵⁰

Legenda: L: litro; LEMP: Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva.

Nota: As contagens de linfócitos devem ser acompanhadas até sua recuperação. Após a recuperação e, em caso de ausência de tratamentos alternativos, a decisão de interromper ou continuar o tratamento com fumarato de dimetila deve ser baseado na avaliação clínica.

Alterações da função hepática. Lesão hepática induzida por medicamento, incluindo o aumento das enzimas hepáticas ($\geq 3 \times \text{LSN}$) e elevação dos níveis totais de bilirrubina ($\geq 2 \times \text{LSN}$), podem ser consequências do tratamento com fumarato de dimetila. O tempo de início pode ser imediato, dentro de semanas ou tardio. A resolução dos eventos adversos tem sido observada após a descontinuação do tratamento. A avaliação de transaminases séricas (por exemplo, TGP e TGO) e níveis totais de bilirrubina é recomendada antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento, conforme clinicamente indicado.

Teriflunomida

O monitoramento é clínico-laboratorial. Monitorar a pressão sanguínea, proceder à anamnese e exame físico completos, com histórico de sinais e sintomas de infecção, e solicitar os exames básicos: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetometria), enzimas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP e fosfatase

alcalina) e bilirrubina total. Observar taxas e gravidade dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos, que devem ser verificados e relatados a cada 3 meses. Os exames laboratoriais devem ser monitorados a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento; em seguida, monitoramento a cada 6 meses. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

Doença intersticial pulmonar e piora da doença intersticial pulmonar pré-existente podem ocorrer de forma aguda a qualquer momento durante a terapia com a teriflunomida. Sintomas como tosse e dispneia, com ou sem febre associada, devem ser investigados e podem ser uma razão para a suspensão do medicamento. Outras reações adversas mais frequentes são: cefaleia, diarreia, náusea e alopecia^{44,45}.

A teriflunomida pode causar a alteração no valor da pressão arterial, que deve ser monitorada ao início e periodicamente durante o tratamento. Também pode causar uma diminuição na contagem das células brancas do sangue, principalmente de neutrófilos e linfócitos. As plaquetas também podem apresentar diminuição na sua contagem, comparativamente aos valores ao início do tratamento. A teriflunomida pode ainda causar elevação das enzimas hepáticas. Os mesmos cuidados de monitoramento do uso de betainterferona devem ser aplicados^{44,45}.

Fingolimode

O monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidade dos surtos; pontuação na escala de incapacidade (EDSS); história pregressa de condição cardíaca, infecções recorrentes e eventos adversos de medicamentos; e monitorar a pressão arterial e eletroencefalograma. Os exames que devem ser solicitados ao início e durante o tratamento: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetometria), enzimas hepáticas (AST/ TGO, ALT/ TGP e fosfatase alcalina) e bilirrubina total^{54,55}. Taxas e gravidade dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos devem ser verificados e relatados a cada 3 meses. A avaliação laboratorial deve ser feita em 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, em seguida a cada 6 meses e após 2 meses do término do tratamento. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

As reações adversas mais graves relacionadas com o uso de fingolimode são: infecções, edema macular e bloqueios atrioventriculares transitórios no início do tratamento. As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) são: cefaleia, aumento das enzimas hepáticas, diarreia, tosse, gripe e dor nas costas⁵⁴.

O paciente deve ser monitorado com hemograma completo, antes, durante e após dois meses de finalizado o tratamento. Paciente com infecção ativa grave deve ter o tratamento postergado até a resolução do quadro infeccioso. Deve-se atentar para os sintomas ou resultados de imagem de ressonância magnética que podem ser sugestivos de LEMP. Nesses casos, o tratamento deve ser suspenso até

que o diagnóstico de LEMP tenha sido totalmente excluído. Durante o tratamento e até os dois meses subsequentes, as vacinações podem ser menos eficazes^{22,54,125}.

Deve-se monitorizar as enzimas hepáticas e bilirrubina. Sinais e sintomas de disfunção hepática (náusea, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia inexplicados ou urina escura) devem ser averiguados com a repetição das dosagens dessas enzimas e da bilirrubina⁵⁴. O tratamento com o fingolimode deve seguir o mesmo procedimento preconizado para as betainterferonas em relação a valores alterados.

Devido ao risco de edema macular, pacientes com relato de distúrbios visuais durante a terapia com fingolimode devem ter o fundo dos olhos examinados, incluindo a mácula. Pacientes com histórico de uveíte ou com diabetes melito concomitante à esclerose múltipla devem ser submetidos à avaliação oftálmica antes e durante o tratamento com fingolimode⁵⁴.

O fingolimode é contraindicado em pacientes com infarto do miocárdio recente (ocorrência nos últimos 6 meses), acidente vascular cerebral, angina instável, ataque isquêmico transitório, insuficiência cardíaca descompensada que requer hospitalização, insuficiência cardíaca classe III/IV, histórico ou presença de bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau com Mobitz tipo II, doença do nó sinusal (exceto o paciente que faz uso de marca-passo), hipertensão arterial não controlada, apneia do sono grave não tratada, uso de fármacos antiarrítmicos classe Ia ou classe III, intervalo de QT maior ou igual a 500 ms ou insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* classe C)⁵⁴.

Preconiza-se a realização de eletrocardiograma (ECG) de repouso antes e após seis horas do término da administração do medicamento na primeira dose ou após 14 dias de suspensão do medicamento. Todos os pacientes devem ser observados, com aferição da pressão arterial e pulsação a cada hora, por um período de 6 horas, para os sinais e sintomas de bradicardia. Caso ocorram sintomas de bradicardia, ações apropriadas devem ser iniciadas e o paciente deve ser observado até a resolução dos sintomas. Se a intervenção medicamentosa for necessária neste período de observação, o paciente deve ser monitorado em um centro médico especializado por ocasião da primeira dose ou após 14 dias de suspensão do fingolimode. São também considerados eventos adversos para o monitoramento em serviço médico especializado^{54,55}.

- Se o ritmo cardíaco em seis horas após a aplicação da dose for abaixo de 45 batimentos por minuto ou for o menor valor pós-dose aplicada (sugerindo que o efeito farmacodinâmico máximo sobre o coração ainda não foi manifestado). Neste último caso, pode-se estender o período de observação por mais duas horas antes de encaminhar o paciente a algum serviço médico.
- Se o ECG de seis horas após a aplicação da primeira dose mostrar novo início de bloqueio atrioventricular de segundo grau ou maior.
- Se o ECG mostrar um intervalo QT igual ou acima de 500 milissegundos na sexta hora após a primeira dose, os pacientes devem ser monitorados por mais 12 horas.

Todos os cuidados que se deve ter com a primeira dose do fingolimode também devem ser tomados na reintrodução do tratamento após 14 dias da interrupção.

Finalmente, caso seja interrompido o tratamento com fingolimode, deve-se ter ciência de que a substância permanece na circulação sanguínea e possui efeitos farmacodinâmicos por até dois meses após a última dose⁵⁴.

Natalizumabe

O monitoramento é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidades dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos. Os seguintes exames devem ser solicitados antes e durante o tratamento: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas (AST/ TGO, ALT/ TGP e fosfatase alcalina) e bilirrubina total. A avaliação da taxa de surtos e da pontuação na EDSS deve ser realizada e relatada a cada 3 meses. O hemograma deve ser realizado mensalmente antes de cada infusão. Em caso de alteração, deve-se repetir o exame a cada 15-30 dias até a melhora das contagens celulares; se não houver melhora, o medicamento não deve ser utilizado até que haja a sua normalização. Os outros exames laboratoriais devem ser monitorizados a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitorização a cada 6 meses. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

Para os pacientes que apresentem risco de desenvolver a LEMP, deve-se continuar o tratamento com natalizumabe somente se os benefícios superarem os riscos^{57,126}.

O médico deve avaliar o paciente a fim de determinar se os sintomas indicativos de disfunção neurológica são típicos da esclerose múltipla ou sugestivos de LEMP. Os exames periódicos de imagem e a ressonância magnética (RM) são os que evidenciam precocemente a LEMP. Deve-se proceder a uma avaliação minuciosa, incluindo imagens por RM preferencialmente com contraste (para comparação com imagens anteriores ao tratamento), e análise do líquido cefalorraquidiano para a detecção de DNA viral de JC. Assim que o médico tiver excluído completamente a hipótese de LEMP, o tratamento com natalizumabe pode ser retomado^{57,126}.

O vírus JC também pode provocar neuronopatia de células granulares (NCG), que tem sido relatada em pacientes tratados com natalizumabe. Os sintomas da NCG por JCV são semelhantes aos sintomas de LEMP⁵⁷.

As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 10\%$) são: tontura, náusea, urticária, rigidez associada às infusões, dor de cabeça, fadiga, artralgia, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal e diarreia inespecificada. As reações adversas graves mais comuns são: infecções, infecção do trato urinário, pneumonia, reações de hipersensibilidade aguda

(inclusive anafilaxia), depressão e colelitíase. Apendicite também foi uma reação adversa comum em pacientes que receberam natalizumabe⁵⁷.

Lesão hepática grave, alteração das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia podem ocorrer com uso desse medicamento, devendo-se adotar os mesmos critérios preconizados para as betainterferonas. Foram ainda relatados casos sérios e graves de anemia e anemia hemolítica em pacientes sob tratamento com natalizumabe, daí a necessidade do monitoramento por meio de hemograma mensal⁵⁷.

Cladribina oral

O modo de ação da cladribina oral está estreitamente ligado a uma redução na contagem de linfócitos. O efeito sobre a contagem de linfócitos é dose-dependente. Assim, é importante realizar o monitoramento hematológico com a contagem de linfócitos antes do início de cada ano de tratamento e após 2 e 6 meses do início de cada ano do tratamento. Se a contagem de linfócitos estiver inferior a 800 células/mm³ antes do início do tratamento do ano 2, o ciclo do tratamento pode ser adiado por até 6 meses no máximo, para permitir a recuperação dos linfócitos. Caso essa recuperação demore mais de 6 meses, o paciente não deve voltar a ser tratado com cladribina oral.

Durante o monitoramento hematológico, caso a contagem de linfócitos esteja abaixo de 500 células/mm³, o paciente deve ser ativamente monitorado, especialmente para sinais e sintomas sugestivos de infecções, em particular Herpes zoster. Caso esses sinais e sintomas ocorram, um tratamento anti-infeccioso deve ser iniciado, conforme a indicação clínica. A interrupção ou adiamento do tratamento com cladribina oral pode ser considerado até a resolução adequada da infecção.

O monitoramento cuidadoso dos parâmetros hematológicos também é recomendado para pacientes após o uso de cladribina ou que estejam utilizando concomitantemente outros medicamentos que afetam o perfil hematológico, devido aos possíveis eventos adversos hematológicos aditivos.

Se um paciente desenvolver sinais clínicos, incluindo elevações inexplicáveis das enzimas hepáticas ou sintomas sugestivos de disfunção hepática (por exemplo, náusea inexplicada, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia ou urina escura), as transaminases séricas e a bilirrubina total devem ser dosadas imediatamente e o tratamento com cladribina oral interrompido ou suspenso, o que for mais apropriado.

Deve-se proceder, também, com a monitorização cuidadosa dos pacientes que fizerem uso concomitante de cladribina oral e inibidores potentes dos transportadores ENT1 (proteínas transportadoras de nucleosídeos equilibrativos), CNT3 (proteínas transportadoras de nucleosídeos concentrativos) e BCRP (proteína de resistência ao câncer de mama). O ideal é que a administração concomitante de inibidores potentes dos transportadores ENT1, CNT3 e BCRP seja evitada durante os 4 a 5 dias de tratamento com a cladribina. Se não for possível, deve considerar-se a seleção de medicamentos concomitantes alternativos sem ou com o mínimo de

propriedades inibidoras dos transportadores ENT1, CNT3 ou BCRP. Se não for possível, recomenda-se a redução da dose para a dose mínima obrigatória dos medicamentos contendo estes compostos, a separação dos períodos de administração e a monitorização cuidadosa do paciente.

Azatioprina

O monitoramento é clínico-laboratorial (taxa de surtos, pontuação na EDSS, eventos adversos, AST /TGO, ALT/TGP, bilirrubina, fosfatase alcalina, gama-GT e hemograma), realizado 30-60 dias após o início e depois de 6/6 meses. As mesmas condutas de monitorização para o uso de betainterferona devem ser seguidas. As reavaliações deverão ser semestrais¹¹⁴, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

Alentuzumabe

O monitoramento é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidades dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos. Os seguintes exames laboratoriais devem ser conduzidos em intervalos periódicos antes e por até quarenta e oito meses (48 meses) depois do último ciclo de tratamento, a fim de monitorar os sinais iniciais de doença autoimune⁶¹:

- hemograma completo com diferencial e transaminases séricas (antes do início do tratamento e em intervalos mensais subsequentes);
- níveis de creatinina sérica (antes do início do tratamento e em intervalos mensais subsequentes);
- exame de urina com contagem de células (antes do início do tratamento e depois em intervalos mensais); e
- teste de função da tireoide, tal como nível de TSH (antes do início do tratamento e a cada três meses subsequentemente).

O tratamento com alentuzumabe pode resultar na formação de autoanticorpos e aumento do risco de condições mediadas por autoimunidade, que podem ser graves e com risco de vida. As condições autoimunes reportadas incluem distúrbios da tireoide, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), ou, raramente, nefropatias (por exemplo, doença antimembrana basal glomerular), hepatite autoimune (AIH), hemofilia adquirida A e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). Os pacientes que desenvolvem autoimunidade devem ser avaliados quanto a outras condições mediadas por esse tipo de imunidade. Pacientes e médicos devem estar informados sobre o potencial aparecimento tardio de distúrbios autoimunes após o período de monitoramento de 48 meses.

Durante o uso pós-comercialização, foram relatados eventos adversos graves, às vezes fatais e imprevisíveis, de vários órgãos e sistemas. Foram relatados casos de hemorragia pulmonar alveolar, isquemia do miocárdio, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo acidente vascular cerebral

isquêmico e hemorrágico), dissecação arterial cervicocefálica (por exemplo, vertebral, carótida) e trombocitopenia. As reações podem ocorrer seguidas de qualquer dose durante o curso do tratamento. Na maioria dos casos, o início ocorreu dentro de 1-3 dias após a infusão de alentuzumabe. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e aconselhados a procurar assistência médica imediatamente, se quaisquer desses sintomas ocorrerem.

Infecções

Infecções ocorreram em 71% dos pacientes tratados com alentuzumabe 12 mg comparado com 53% dos pacientes tratados com betainterferona 1a (IFNB-1a) em estudos clínicos controlados de EM com até dois anos de duração e foram de gravidade predominantemente leve a moderada. Além disso, as seguintes infecções devem ser rastreadas:

- **HPV:** É recomendável realizar a triagem anualmente em pacientes do sexo feminino.

- **Herpes:** A profilaxia com agente oral anti-herpes deve ser iniciada no primeiro dia de tratamento com alentuzumabe e mantida por, no mínimo, um mês depois de cada ciclo de tratamento.

- **Citomegalovírus (CMV):** Em pacientes sintomáticos, a avaliação clínica deve ser realizada durante e por pelo menos dois meses após cada ciclo de tratamento com alentuzumabe.

- **Tuberculose:** A triagem para tuberculose (TB) deve ser realizada antes do início do tratamento, de acordo com as orientações do Ministério da Saúde.

- **Leucoencefalopatia multifocal progressiva**

O monitoramento com ressonância magnética (RM), incluindo antes do início do tratamento com alentuzumabe, pode ser útil para a detecção de sinais que podem ser consistentes com LEMP, e qualquer resultado suspeito deve levar a uma investigação mais aprofundada para possibilitar um diagnóstico precoce de LEMP, se presente.

Nota: Pacientes em tratamento com alentuzumabe devem ser devidamente monitorados para garantir o cumprimento da proposta apresentada pelo fabricante no Relatório de Recomendação nº 609/2021 da Conitec, em que se comprometeu em fornecer, sem custos, os frascos adicionais para complementar o tratamento dos pacientes, caso o percentual de pessoas que necessite de um terceiro ciclo ultrapasse o teto de 30% ou o percentual que necessite de um quarto ciclo ultrapasse o teto de 16%.

9.1. Rastreio da tuberculose latente

Alguns medicamentos recomendados para a esclerose múltipla podem interferir no sistema imunológico do paciente e o predispor a um maior risco de infecções, sendo necessário o rastreamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) previamente ao início do tratamento.

O medicamento **acetato de glatirâmer** e as **betainterferonas** são considerados seguros para a reativação da ILTB, não sendo necessário o rastreio dos pacientes. Além disso, visto que o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil indica o rastreamento para os casos de uso de corticosteroides em dose equivalente a mais que 15 mg/dia de prednisona por mais de 1 mês, o uso de **metilprednisolona** nas doses e nas frequências recomendadas para os surtos da EM não causam depleção do sistema imunológico com um risco significativo de ativação da tuberculose e, portanto, também não é necessário o rastreamento de ILTB prévio a seu uso.¹²⁷

Considerando as evidências existentes, para uso dos medicamentos **teriflunomida, cladribina oral e alentuzumabe** deve ser realizado o rastreamento da ILTB antes do início do tratamento. Ainda, devido à alta carga de tuberculose no Brasil, mesmo sendo os dados de segurança para a reativação da ILTB inconclusivos, também se recomenda o rastreamento da ILTB previamente ao início de tratamento com os medicamentos **azatioprina, fingolimode, fumarato de dimetila e natalizumabe**.^{128,129}

Além do exame clínico para avaliação de TB ativa e ILTB, exames complementares devem ser solicitados para investigar a presença de ILTB, como radiografia simples de tórax, a prova tuberculínica (PT com o *purified protein derivative* – PPD) ou IGRA (*Interferon-Gamma Release assays*), que podem ser solicitados para aqueles pacientes que atenderem aos critérios de indicação específicos para realização desses exames.

O tratamento da ILTB é indicado para pacientes com PT ≥ 5 mm ou IGRA reagente. Proceder também com o tratamento da ILTB, sem necessidade de realizar o IGRA ou a PT, quando existirem alterações radiográficas compatíveis com TB prévia não tratada ou contato próximo com caso de TB pulmonar. Os esquemas de tratamento da TB ativa e da ILTB devem seguir o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil e demais orientações do Ministério da Saúde. Recomenda-se o início do uso de MMCD após 1 mês do início do tratamento de ILTB ou concomitantemente ao tratamento da TB ativa.

Para fins de acompanhamento, considera-se desnecessário repetir a PT ou IGRA de pacientes com PT ≥ 5 mm ou IGRA reagente, pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida) e sem nova exposição (novo contato), bem como de pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB.

Não há necessidade de repetir o tratamento da ILTB em pacientes que já realizaram o tratamento para ILTB em qualquer momento da vida, bem como pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB, exceto quando em caso de nova exposição (novo contato).

Enquanto estiverem em uso de medicamentos com risco de reativação da ILTB, recomenda-se o acompanhamento periódico para identificação de sinais e sintomas de TB e rastreio anual da ILTB. A dispensação dos medicamentos para esclerose múltipla na sua fase de manutenção não ficará atrelada a realização dos exames para acompanhamento.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

São exigidos relatório médico completo e exames de neuroimagem (ressonância magnética) para comprovação do diagnóstico utilizando os Critérios de McDonald de 2017¹⁴. A EDSS devidamente respondida também deve ser fornecida.

Pacientes com esclerose múltipla devem atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento, e ser avaliados periodicamente quanto à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. O **Quadro 6** indica em que condições pacientes com EM devem ser acompanhados na APS, em serviços especializados ou serem encaminhados a serviços de emergência.

Quadro 6 - Níveis de atenção à saúde para pacientes com EM e encaminhamento para serviço especializado

Atenção primária à saúde (APS)	tratamento sintomático (medicamentoso e não medicamentoso) da EM;
Serviço especializado	- suspeita de esclerose múltipla, com necessidade de exames clínicos com especialista, exames de neuroimagem e diagnóstico diferencial; - atividade da doença ou incidência de surto em pacientes já com tratamento clínico otimizado dentro da linha de tratamento preconizado; - episódio de internação hospitalar devido a surto; - sequela de surto; ou - cuidado de pacientes em uso de fingolimode com bradicardia.
Serviço de emergência	Suspeita de surto.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Quando da publicação deste PCDT, os pacientes que já estiverem em uso de medicamento biológico para esclerose múltipla deverão ser avaliados para manutenção do tratamento e inclusão neste Protocolo.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Recomenda-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comini-Frota ER, Vasconcelos CCF, Mendes MF. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the Neuroimmunology Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Jan;75(1):57–65.
2. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015;3(7):545.
3. HAUSER, S. L.; GOODIN D. Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes. In: BRAUNWALD, E. et al. *Medicina Interna de Harrison*. 18. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. 2013. 3395–3409 p.
4. Annibali V, Mechelli R, Romano S, Buscarinu MC, Fornasiero A, Umeton R, et al. IFN- β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015 Apr;26(2):221–8.
5. OLIVEIRA E, SOUZA N. Esclerose Múltipla. *Rev Neurociências*. 1998;6(3):114–8.
6. A FI da EM. Atlas da EM [Internet]. Vol. 3ª Edição. 2020. Available from: https://www.abem.org.br/wp-content/uploads/2020/09/AtlasOfMS_3rdEdition_traduzido.pdf
7. da Gama Pereira ABCN, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FFC, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Nov;4(6):572–9.
8. MACHADO et al. *Recomendações Esclerose Múltipla*. São Paulo: Omnifarma. 2012. 112p p.
9. NETTER, F. H; ROYDEN J (Ed.). Esclerose Múltipla e Outros Transtornos Autoimunes do sistema Nervoso Central. In: In: NETTER, H et al *Coleção Netter de Ilustrações Médicas: Sistema Nervoso -Cérebro -Parte I 2 ed* Rio de Janeiro: Elsevier. 2014. p. 247–

45

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- 72.
10. BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília: Diário Oficial da União. 2015.
 11. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121–7.
 12. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840–6.
 13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292–302.
 14. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162–73.
 15. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444–1444.
 16. Jacques FH, Lublin FD. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2015 Mar;84(9):963–963.
 17. COSTELLO et al. THE USE OF DISEASE-MODIFYING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS: Principles and Current Evidence. A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition. 2019.
 18. Marques VD, Passos GR dos, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Aug;76(8):539–54.
 19. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 2001 May;357(9268):1576–82.
 20. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct;374(9700):1503–11.
 21. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Leocani L, Bajenaru O, et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler J*. 2013;19(8):1074–83.
 22. Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Trojano M, Spelman T, Chang I, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Jun;91(6):660–8.
 23. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Oct;13(10):977–86.
 24. Tabansky I, Messina MD, Bangeranye C, Goldstein J, Blitz-Shabbir KM, Machado S, et al. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol Res*. 2015 Dec;63(1–3):58–69.
 25. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. NICE Clin Guidel. 2014;(October):28.
 26. Oliveri RL, Sibilía G, Valentino P, Russo C, Romeo N, Quattrone A. Pulsed methylprednisolone induces a reversible impairment of memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1998 Jun;97(6):366–9.

27. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2015;44(4):199–214.
28. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Jan;76(3):294–300.
29. Knuth AK, Rösler S, Schenk B, Kowald L, van Wijk SJL, Fulda S. Interferons Transcriptionally Up-Regulate MLKL Expression in Cancer Cells. *Neoplasia*. 2019 Jan;21(1):74–81.
30. Reder AT, Feng X. How Type I Interferons Work in Multiple Sclerosis and Other Diseases: Some Unexpected Mechanisms. *J Interf Cytokine Res*. 2014 Aug;34(8):589–99.
31. Rafiee Zadeh A, Ghadimi K, Ataei A, Askari M, Sheikhinia N, Tavoosi N, et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 2. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11(4):105–14.
32. CCATES (Centro Colaborador do SUS). Boletim Esclerose Múltipla. Volume 6. 2016.
33. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação: Acetato de Glatirâmer 40 mg no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente. 2018.
34. TEVA Pharmaceuticals LTDA. Bula: COPAXONE (acetato de glatirâmer)®. 2014;
35. Prod'homme T, Zamvil SS. The Evolving Mechanisms of Action of Glatiramer Acetate. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Feb;9(2):a029249.
36. Haas J, Korporal M, Balint B, Fritzsche B, Schwarz A, Wildemann B. Glatiramer acetate improves regulatory T-cell function by expansion of naive CD4+CD25+FOXP3+CD31+ T-cells in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2009 Nov;216(1–2):113–7.
37. Hong J, Li N, Zhang X, Zheng B, Zhang JZ. Induction of CD4+CD25+ regulatory T cells by copolymer-I through activation of transcription factor Foxp3. *Proc Natl Acad Sci*. 2005 May;102(18):6449–54.
38. Jee Y, Piao WH, Liu R, Bai XF, Rhodes S, Rodebaugh R, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells contribute to the therapeutic effects of glatiramer acetate in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Immunol*. 2007 Oct;125(1):34–42.
39. Traub J, Traffehn S, Ochs J, Häusser-Kinzel S, Stephan S, Scannevin R, et al. Dimethyl fumarate impairs differentiated B cells and fosters central nervous system integrity in treatment of multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2019 Sep;29(5):640–57.
40. Weber MS, Prod'homme T, Youssef S, Dunn SE, Rundle CD, Lee L, et al. Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease. *Nat Med*. 2007 Aug;13(8):935–43.
41. Aharoni R, Eilam R, Stock A, Vainshtein A, Shezen E, Gal H, et al. Glatiramer acetate reduces Th-17 inflammation and induces regulatory T-cells in the CNS of mice with relapsing–remitting or chronic EAE. *J Neuroimmunol*. 2010 Aug;225(1–2):100–11.
42. Klotz L, Eschborn M, Lindner M, Liebmann M, Herold M, Janoschka C, et al. Teriflunomide treatment for multiple sclerosis modulates T cell mitochondrial respiration with affinity-dependent effects. *Sci Transl Med*. 2019 May;11(490):eaao5563.
43. Scott LJ. Teriflunomide: A Review in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2019 Jun;79(8):875–86.
44. GENZYME A Sanofi Company. AUBAGIO® teriflunomida. 2016.
45. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Teriflunomida para primeira linha de tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente. Brasília -. 2017;
46. Spencer CM, Crabtree-Hartman EC, Lehmann-Horn K, Cree BAC, Zamvil SS. Reduction of CD8 + T lymphocytes in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015 Jun;2(3):e76.
47. Michell-Robinson MA, Moore CS, Healy LM, Osso LA, Zorko N, Grouza V, et al. Effects of fumarates on circulating and CNS myeloid cells in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl*

- Neurol. 2016 Jan;3(1):27–41.
48. Schulze-Topphoff U, Varrin-Doyer M, Pekarek K, Spencer CM, Shetty A, Sagan SA, et al. Dimethyl fumarate treatment induces adaptive and innate immune modulation independent of Nrf2. *Proc Natl Acad Sci*. 2016 Apr;113(17):4777–82.
 49. Kornberg MD, Bhargava P, Kim PM, Putluri V, Snowman AM, Putluri N, et al. Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity. *Science* (80-). 2018 Apr;360(6387):449–53.
 50. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TECFIDERATM fumarato de dimetila. 2015;
 51. Linker RA, Lee DH, Ryan S, van Dam AM, Conrad R, Bista P, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011 Mar;134(3):678–92.
 52. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Fumarato de dimetila no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer. 2017;1–99.
 53. Volpi C, Orabona C, Macchiarulo A, Bianchi R, Puccetti P, Grohmann U. Preclinical discovery and development of fingolimod for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Discov*. 2019 Nov;14(11):1199–212.
 54. NOVARTIS Biociências LTDA. GILENYA® cloridrato de fingolimode. 2015;
 55. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer. 2017;
 56. Engelhardt B, Kappos L. Natalizumab: Targeting α_4 -Integrins in Multiple Sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2008;5(1):16–22.
 57. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TYSABRI® natalizumabe. 2018;
 58. Iannetta M, Zingaropoli MA, Latronico T, Pati I, Pontecorvo S, Prezioso C, et al. Dynamic changes of MMP-9 plasma levels correlate with JCV reactivation and immune activation in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Sci Rep*. 2019 Dec;9(1):311.
 59. Van Der Zwan M, Baan CC, Teun Van Gelder •, Hesselink DA. Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alemtuzumab and Its Use in Kidney Transplantation. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 15];57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0573-x>
 60. Ambrose LR, Morel AS, Warrens AN. Neutrophils express CD52 and exhibit complement-mediated lysis in the presence of alemtuzumab. *Blood* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2021 Jul 15];114(14):3052–5. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/114/14/3052/1486668/zh804009003052.pdf>
 61. ANVISA AN de VS. Bula do LEMTRADA® (alentuzumabe) [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 30]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiJxMzIwODgzMyIsIm5iZil6MTYwOTM0NTUzOSwiZXhwIjoxNjA5MzQ1ODM5fQ.QKxyKkHmngSAkQEcgMvwnOKPy790XXOx_s52ly-45_ED6Zzyy4O_KQ7HyL-L-ZOamfP_0AgRzIVrJ4YMsl5n
 62. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2006 Feb;66(4):472–6.
 63. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci*. 2009 Jun;30(3):193–9.
 64. Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2006 Aug;67(3):511–3.
 65. Merck S/A. MAVENCLAD® cladribina. Bula para o profissional de saúde. Comprimidos 10 mg. 2022.
 66. Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. Relapse occurrence

- in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology*. 2018 Mar;90(10):e840–6.
67. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 1998 Jul;339(5):285–91.
 68. Finkelsztejn A, Brooks J, Paschoal F, Fragoso Y. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2011 Jun;118(7):790–7.
 69. LORENZI, AR; FORD H. Neurology and Pregnancy. Marsh MS, Nashef L, Brex P, editors. *Neurology and Pregnancy: Clinical Management*. CRC Press; 2012. 214–221 p.
 70. Bio-Manguinhos. Betainterferona 1a Bio-Manguinhos Solução Injetável 22 mcg ou 44 mcg. 2020. p. 1–19.
 71. Prakash RS, Schirda B, Valentine TR, Crotty M, Nicholas JA. Emotion dysregulation in multiple sclerosis: Impact on symptoms of depression and anxiety. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Nov;36(March):101399.
 72. Gervasoni E, Cattaneo D, Jonsdottir J. Effect of treadmill training on fatigue in multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res*. 2014 Mar;37(1):54–60.
 73. Velikonja O, Čurić K, Ožura A, Jazbec SŠ. Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Sep;112(7):597–601.
 74. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005 Jul;252(7):839–45.
 75. Bjarnadottir OH, Konradsdottir AD, Reynisdottir K, Olafsson E. Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. *Mult Scler J*. 2007 Jul;13(6):776–82.
 76. Ahmadi A, Arastoo AA, Nikbakht M, Zahednejad S, Rajabpour M. Comparison of the Effect of 8 weeks Aerobic and Yoga Training on Ambulatory Function, Fatigue and Mood Status in MS Patients. *Iran Red Crescent Med J*. 2013 Jun;15(6):449–54.
 77. Hayes K. Impact of extended-release dalfampridine on walking ability in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011 Apr;7(1):229.
 78. Hebert JR, Corboy JR, Manago MM, Schenkman M. Effects of Vestibular Rehabilitation on Multiple Sclerosis-Related Fatigue and Upright Postural Control: A Randomized Controlled Trial. *Phys Ther*. 2011 Aug;91(8):1166–83.
 79. Francabandera FL, Holland NJ, Wiesel-Levison P, Scheinberg LC. Multiple Sclerosis Rehabilitation: Inpatient vs. Outpatient. *Rehabil Nurs*. 1988 Sep;13(5):251–3.
 80. Wiles CM. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Feb;70(2):174–9.
 81. Coggrave M, Norton C, Cody JD. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan;(1):CD002115.
 82. McClurg D, Goodman K, Hagen S, Harris F, Treweek S, Emmanuel A, et al. Abdominal massage for neurogenic bowel dysfunction in people with multiple sclerosis (AMBER — Abdominal Massage for Bowel Dysfunction Effectiveness Research): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017 Dec;18(1):150.
 83. Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2018 Dec;Volume 8:79–90.
 84. Wiesel PH. Gut focused behavioural treatment (biofeedback) for constipation and faecal incontinence in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug;69(2):240–3.
 85. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 1083, DE 02. DE OUTUBRO DE 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Brasília. 2012 p. 1–25.
 86. Patel AS, Saratzis A, Arasaradnam R, Harmston C. Use of Antegrade Continence Enema

- for the Treatment of Fecal Incontinence and Functional Constipation in Adults. *Dis Colon Rectum*. 2015 Oct;58(10):999–1013.
87. Thomas PW, Thomas S, Hillier C, Galvin K, Baker R. Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan;(1).
 88. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, Miller D, Mohr DC, Patten SB, et al. Evidence-based guideline: Assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014 Jan;82(2):174–81.
 89. Hind D, Cotter J, Thake A, Bradburn M, Cooper C, Isaac C, et al. Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014 Dec;14(1):5.
 90. Graziano F, Calandri E, Borghi M, Bonino S. The effects of a group-based cognitive behavioral therapy on people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2014 Mar;28(3):264–74.
 91. Larcombe NA, Wilson PH. An Evaluation of Cognitive-Behaviour Therapy for Depression in Patients with Multiple Sclerosis. *Br J Psychiatry*. 1984 Oct;145(4):366–71.
 92. Mohr DC, Likosky W, Bertagnoli A, Goodkin DE, Van Der Wende J, Dwyer P, et al. Telephone-administered cognitive-behavioral therapy for the treatment of depressive symptoms in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68(2):356–61.
 93. Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*. 2001;69(6):942–9.
 94. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Catledge C, Honos-Webb L, Vella L, et al. Telephone-Administered Psychotherapy for Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Sep;62(9):1007.
 95. Forman A, Lincoln N. Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2010 Mar;24(3):211–21.
 96. Cooper CL, Hind D, Parry GD, Isaac CL, Dimairo M, O’Cathain A, et al. Computerised cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: external pilot trial. *Trials*. 2011 Dec;12(1):259.
 97. Lincoln NB, Yuill F, Holmes J, Drummond AE, Constantinescu CS, Armstrong S, et al. Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis and low mood: a randomized controlled trial. *Mult Scler J*. 2011 Oct;17(10):1250–7.
 98. Nordin L, Rorsman I. Cognitive behavioural therapy in multiple sclerosis: A randomized controlled pilot study of acceptance and commitment therapy. *J Rehabil Med*. 2012 Jan;44(1):87–90.
 99. Bombardier CH, Ehde DM, Gibbons LE, Wadhvani R, Sullivan MD, Rosenberg DE, et al. Telephone-based physical activity counseling for major depression in people with multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*. 2013;81(1):89–99.
 100. Raissi A, Bulloch AGM, Fiest KM, McDonald K, Jetté N, Patten SB. Exploration of Undertreatment and Patterns of Treatment of Depression in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2015 Nov;17(6):292–300.
 101. Pérez LP, González RS, Lázaro EB. Treatment of Mood Disorders in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Jan;17(1):323.
 102. Skokou M, Soubasi E, Gourzis P. Depression in Multiple Sclerosis: A Review of Assessment and Treatment Approaches in Adult and Pediatric Populations. *ISRN Neurol*. 2012 Oct;2012:1–6.
 103. MARRIE et al. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult Scler*. 2009 Mar;15(3):385–92.
 104. Koch MW, Glazenborg A, Uyttenboogaart M, Mostert J, De Keyser J. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb;(2).
 105. Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, Graff LA, Zarychanski R, Abou-Setta AM, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in

- persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Jan;5:12–26.
106. Ehde DM, Kraft GH, Chwastiak L, Sullivan MD, Gibbons LE, Bombardier CH, et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 Jan;30(1):40–8.
 107. Schiffer RB, Herndon RM, Rudick RA. Treatment of Pathologic Laughing and Weeping with Amitriptyline. *N Engl J Med*. 1985 Jun;312(23):1480–2.
 108. Siniscalchi A, Gallelli L, Tolotta GA, Loiacono D, De Sarro G. Open, uncontrolled, nonrandomized, 9-month, off-label use of bupropion to treat fatigue in a single patient with multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2010 Nov;32(12):2030–4.
 109. Nathoo N, Mackie A. Treating depression in multiple sclerosis with antidepressants: A brief review of clinical trials and exploration of clinical symptoms to guide treatment decisions. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Nov;18(August):177–80.
 110. WYETH. SOLU-MEDROL® succinato sódico de metilprednisolona. 2018;1–6.
 111. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. AVONEX® betainterferona 1a. 2017;
 112. MERCK S.A. Rebif® betainterferona-1a recombinante. 2014;1–12.
 113. BAYER S.A. Betaferon® betainterferona 1b. 2016;
 114. ASPEN Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. IMURAN® azatioprina. 2014;1–8.
 115. Sormani MP, Rio J, Tintorè M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2013;19(5):605–12.
 116. Annunziata P, Lore' F, Venturini E, Morana P, Guarino E, Borghi S, et al. Early synthesis and correlation of serum anti-thyroid antibodies with clinical parameters in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1999 Sep;168(1):32–6.
 117. Coles AJ, Wing M, Smith S, Coraddu F, Greer S, Taylor C, et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet*. 1999 Nov;354(9191):1691–5.
 118. Durelli L. Thyroid Function and Autoimmunity during Interferon -1b Treatment: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug;86(8):3525–32.
 119. Karni A, Abramsky O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology*. 1999 Sep;53(4):883–883.
 120. Seyfert S, Klapps P, Meisel C, Fischer T, Junghan U. Multiple sclerosis and other immunologic diseases. *Acta Neurol Scand*. 2009 Jan;81(1):37–42.
 121. Bayas A, Rieckmann P. Managing the Adverse Effects of Interferon-?? Therapy in Multiple Sclerosis. *Drug Saf*. 2000;22(2):149–59.
 122. Moses H, Brandes DW. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2008 Sep;24(9):2679–90.
 123. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999 Nov;53(8):1622–1622.
 124. Linker RA, Haghighi A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016 Jul;7(4):198–207.
 125. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb;362(5):402–15.
 126. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Esplanada. Relatório de Recomendação: Natalizumabe 300mg (Tysabri®) para Esclerose Múltipla Remitente Recorrente em segunda linha de tratamento. 2013;
 127. Brasil M da SS de V em SD de V das DT. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília, DF; 2019.
 128. Dantas LA, Pereira MS, Gauza A de M, Schulz MEB, Silva GF da, Martin MEM, et al. Latent tuberculosis infection reactivation in patients with multiple sclerosis in use of disease-modifying therapies: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Oct;55:103184.
 129. Navas C, Torres-Duque CA, Munoz-Ceron J, Álvarez C, García JR, Zarco L, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis in patients with multiple sclerosis, expert

consensus. On behalf of the Colombian Association of Neurology, Committee of Multiple Sclerosis. Mult Scler J - Exp Transl Clin. 2018;4(1):2055217317752202.

Relatório preliminar

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ALENTUZUMABE, AZATIOPRINA, BETAINTERFERONAS, CLADRIBINA ORAL, FINGOLIMODE, FUMARATO DE DIMETILA, GLATIRÂMER, NATALIZUMABE E TERIFLUNOMIDA

Eu, _____
(nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de alentuzumabe, azatioprina, betainterferonas, fingolimode, fumarato de dimetila, glatirâmer, natalizumabe e teriflunomida, indicados para o tratamento de esclerose múltipla.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____
(nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas;
- redução do número de internações hospitalares.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos do uso do medicamento:

- A teriflunomida e a cladribina oral são contraindicadas para uso por gestantes (categoria de risco X);
- não se sabe ao certo os riscos do uso do fumarato de dimetila, fingolimode, natalizumabe e alentuzumabe na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- há evidências de riscos ao bebê com o uso de azatioprina, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos;
- é pouco provável que o glatirâmer apresente risco para o bebê; os benefícios potenciais provavelmente sejam maiores que os riscos;
- eventos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- eventos adversos das betainterferonas: reações no local de aplicação, sintomas de tipo gripal, distúrbios menstruais, depressão (inclusive com ideação

suicida), ansiedade, cansaço, perda de peso, tonturas, insônia, sonolência, palpitações, dor no peito, aumento da pressão arterial, problemas no coração, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, falta de ar, inflamação na garganta, convulsões, dor de cabeça e alterações das enzimas do fígado;

- eventos adversos do glatirâmer: dor e irritação no local da injeção, dor no peito e dores difusas, aumento dos batimentos do coração, dilatação dos vasos, ansiedade, depressão, tonturas, coceira na pele, tremores, falta de ar e suor;

- eventos adversos da teriflunomida: cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento da enzima alanina aminotransferase (ALT/TGP);

- eventos adversos do fumarato de dimetila: rubor, eventos gastrointestinais (diarreia, náuseas, dor abdominal, dor abdominal superior), linfopenia, leucopenia, sensação de queimação, fogacho, vômito, gastrite, prurido, eritema, proteinúria e aumento de aminotransferases. LEMP reação adversa grave, já foi relatada, portanto, os pacientes devem ser monitorizados regularmente para que sejam detectados quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LEMP, como infecções e reações de hipersensibilidade;

- eventos adversos do fingolimode: dor de cabeça, dor nas costas, diarreia, tosse, tontura, fraqueza, queda de cabelo, falta de ar, elevação das enzimas do fígado, infecções virais, sinusite, problemas de visão e diminuição dos batimentos no coração que podem acontecer logo após a administração da primeira dose do medicamento e até seis horas após. LEMP, já foi relatada, portanto, os pacientes devem ser monitorizados regularmente para que sejam detectados quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LEMP, como infecções e reações de hipersensibilidade;

- eventos adversos do natalizumabe: dor de cabeça, tontura, vômitos, náuseas, alergias, arrepios, cansaço e alterações nas enzimas do fígado. LEMP, já foi relatada, portanto, os pacientes devem ser monitorizados regularmente para que sejam detectados quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LEMP, como infecções e reações de hipersensibilidade.

- eventos adversos da cladribina oral: linfopenia, bolhas nos lábios (herpes oral), herpes zoster com manifestação na pele, erupção na pele, queda de cabelo e pelos, diminuição do número de neutrófilos.

- eventos adversos do alentuzumabe: linfopenia, leucopenia, taquicardia, hipertireoidismo, náusea, pirexia, fadiga, calafrios, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, cefaleia, erupção cutânea, urticária, prurido, erupção cutânea generalizada, ruborização. O tratamento com alentuzumabe pode resultar na formação de autoanticorpos e aumento do risco de condições mediadas por autoimunidade, que podem ser graves e com risco de vida. LEMP foi relatada na pós-comercialização, portanto, os pacientes devem ser monitorizados regularmente para que sejam detectados quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LEMP, como infecções e reações de hipersensibilidade

Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () alentuzumabe
- () azatioprina
- () betainterferona 1a
- () betainterferona 1b
- () cladribina oral
- () fingolimode
- () fumarato de dimetila
- () glatirâmer
- () natalizumabe
- () teriflunomida

Local:		
Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
----- Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
----- Assinatura do médico responsável		

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2: A administração intravenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia I (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

APÊNDICE 1

ESCALA DE EDSS – SISTEMAS FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA EDSS

FUNÇÕES PIRAMIDAIS:	
Normal.	0
Sinais anormais sem incapacidade.	1
Incapacidade mínima.	2
Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave.	3
Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia.	4
Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia.	5
Quadriplegia.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES CEREBELARES:	
Normal.	0
Sinais anormais sem incapacidade.	1
Ataxia discreta em qualquer membro.	2
Ataxia moderada de tronco ou de membros.	3
Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia.	4
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL:	
Normal.	0
Somente sinais anormais.	1
Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve.	2
Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos.	3
Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada.	4
Incapacidade de deglutir ou falar.	5
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES SENSITIVAS:	
Normal	0
Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros.	1
Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros.	2
Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros.	3
Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros; ou diminuição moderada de tato ou dor ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros.	4
Perda da sensibilidade de -2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça.	5
Anestesia da cabeça para baixo.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES VESICAIS:	
Normal.	0
Sintomas urinários sem incontinência.	1
Incontinência menor ou igual uma vez por semana.	2
Incontinência maior ou igual uma vez por semana.	3
Incontinência diária ou mais que uma vez por dia.	4

Caracterização contínua.	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES INTESTINAIS:	
Normal.	0
Obstipação menos que diária sem incontinência.	1
Obstipação diária sem incontinência.	2
Incontinência menos de uma vez semana.	3
Incontinência mais de uma vez semana, mas não diária.	4
Sem controle de esfíncter retal.	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.	6
Desconhecido .	(*)
FUNÇÕES VISUAIS:	
Normal.	0
Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30.	1
Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59.	2
Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99.	3
Pior olho com diminuição acentuada dos campos a AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	4
Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	5
Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES MENTAIS	
Normal.	0
Alteração apenas do humor.	1
Diminuição discreta da mentação.	2
Diminuição normal da mentação.	3
Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebelar crônica).	4
Demência ou grave síndrome cerebral crônica.	5
Desconhecido.	(*)
OUTRAS FUNÇÕES:	
Nenhuma.	0
Qualquer outro achado devido à EM.	1
Desconhecido.	(*)

A soma dos escores é expressa como (*), quando a informação é desconhecida e, portanto, não soma valor.

INTERPRETAÇÃO DOS SISTEMAS FUNCIONAIS E ESCALA DE EDSS	EDSS
Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável).	0
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).	1
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.	1,5
Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2,0
Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2,5
Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).	3,0
Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).	3,5

Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Auto-suficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores).	4,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores).	4,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,5
Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso. (Combinações de SF com mais de 2 com grau 3.)	6,0
Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (Combinações de SF com mais de 2 com grau 3.)	6,5
Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (Combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado.)	7,0
Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.	7,5
Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	8,0
Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	8,5
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,0
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	9,5
Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte consequente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepsis, uremia ou falência respiratória.	10

Fonte: Chaves MLF, Finkelsztejn A, Stefani MA. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia. Porto Alegre. Artmed, 2008. Capítulo “Escalas em Neurologia”.

APÊNDICE 2 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla após a incorporação do medicamento cladribina oral para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa - 2024

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O objetivo desta atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Esclerose Múltipla foi incluir o medicamento cladribina oral para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, incorporado ao SUS conforme Portaria SECTICS/MS nº 62, de 27 de outubro de 2023 e o Relatório de Recomendação nº 855, de setembro de 2023. Conforme a referida Portaria, foi incorporada, no âmbito do SUS, a cladribina oral para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, conforme protocolo do Ministério da Saúde.

Considerando a versão do PCDT de Esclerose Múltipla, recomendada por meio do Relatório de Recomendação nº 839/2023, esta atualização rápida focou na inclusão de cladribina no âmbito do SUS.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O Protocolo foi atualizado pela Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT/DGITS) e por médica especialista externa no tema.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Esclerose Múltipla foi apresentada na 112ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 15 de fevereiro de 2024. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde

(SECTICS) e da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). A proposta foi aprovada para avaliação pelo Comitê de PCDT da Conitec.

4. Busca da evidência e recomendações

Considerando a versão do PCDT de Esclerose Múltipla recomendada por meio do Relatório de Recomendação nº 839/2023 esta atualização rápida teve foco na inclusão de cladribina oral para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa.

As evidências e pergunta de pesquisa avaliadas no momento da incorporação de cladribina oral para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, incluído nesta atualização, encontram-se no Relatório de Recomendação nº 855/2023, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/cladribina-oral-para-tratamento-de-pacientes-com-esclerose-multipla-remitente-recorrente-altamente-ativa-conforme-protocolo-do-ministerio-da-saude>.

Assim, foram atualizadas todas as seções do PCDT para contemplar a nova tecnologia a ser disponibilizada no SUS.

Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla após a alteração de bula do medicamento betainterferona 1a - 2023

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do PCDT da Esclerose Múltipla contendo a descrição da metodologia utilizada, tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

A atualização do PCDT da Esclerose Múltipla foi motivada pela alteração de bula do medicamento betainterferona 1a das empresas Biogen Brasil (marca Avonex®) e Merck (marca Rebif®), em que houve a exclusão da contraindicação de uso em gestantes e lactantes e alteração da classificação de risco do fármaco para a categoria B. Também foram inseridas informações sobre o rastreamento de tuberculose latente no monitoramento dos pacientes em uso de MMCD.

Assim, foram atualizadas as seções: casos especiais, critérios de interrupção, além do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O Protocolo foi atualizado pela Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT/DGITS).

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A atualização do PCDT da Esclerose Múltipla foi apresentada à 105ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, em 17 de janeiro de 2023, em que estiveram representantes da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES), da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) e da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Não houve apontamentos quanto às alterações realizadas no texto.

Consulta pública

A Consulta Pública nº 08/2023, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla, foi realizada entre os dias 19/04/2023 e 08/05/2023. Foram recebidas 30 contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2023/cp_conitec_008_2023_protocolo_clinico_e.pdf

As contribuições e os documentos recebidos na consulta pública acerca do rastreamento da tuberculose latente foram analisados conjuntamente com a área técnica do Ministério da Saúde responsável pelo controle da tuberculose (Coordenação-geral de Vigilância da Tuberculose, Micose, Endêmicas e Micobactérias não Tuberculosas/ DATHI/SVSA) tendo como base as bulas vigentes dos medicamentos e a menção à tuberculose, além de dois estudos científicos que avaliaram os tratamentos da esclerose múltipla e sua segurança quanto à reativação da tuberculose latente. Os medicamentos que se mostraram seguros em ambos estudos e que não possuíam apontamento em bula sobre cuidados necessários em casos de ILTB foram alterados no PCDT como não sendo necessário o rastreamento da ILTB previamente ao início do tratamento. Considerando a alta carga de tuberculose no Brasil, foi mantida a recomendação do rastreamento da ILTB para os demais medicamentos, seja por não serem seguros seja por não possuírem evidências suficientes de segurança.

Quadro A. Avaliação da segurança para reativação da tuberculose latente dos medicamentos preconizados no PCDT da esclerose múltipla vigente

Medicamentos preconizados	Bulas (versão vigente em 20/06/2023)	Dantas et al. ^a	Navas et al. ^b
Acetato de glatirâmer	Não aborda	Seguro para ILTB, sem necessidade de rastreamento	Seguro para ILTB, sem necessidade de rastreamento
Alentuzumabe	"Tuberculose foi relatada em pacientes tratados com LEMTRADA e IFNB-1a em estudos clínicos controlados. Tuberculose latente e ativa foi relatada em 0,3% dos pacientes tratados com LEMTRADA, mais frequentemente em regiões endêmicas. A triagem para tuberculose deve ser realizada antes do início de LEMTRADA, de acordo com as diretrizes locais."	Altamente recomendado rastreamento para ILTB	Recomendado rastreamento para ILTB
Azatioprina	"Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas à possibilidade de	Altamente recomendado rastreamento para ILTB	Não avaliado

Medicamentos preconizados	Bulas (versão vigente em 20/06/2023)	Dantas et al. ^a	Navas et al. ^b
	surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento."		
Betainterferona 1A	Não aborda	Seguro para ILTB, sem necessidade de rastreamento	Seguro para ILTB, sem necessidade de rastreamento
Betainterferona 1B	Não aborda	Seguro para ILTB, sem necessidade de rastreamento	Seguro para ILTB, sem necessidade de rastreamento
Fingolimode	Não aborda	Dados inconclusivos, considerar rastreamento	Recomendado rastreamento para ILTB
Fumarato de dimetila	Não aborda	Dados inconclusivos, considerar rastreamento	Recomendado rastreamento para ILTB
Metilprednisolona^c Devido à peculiaridade da dosagem e da frequência utilizada para os casos de surto	"O uso de corticosteroides em tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais se utiliza o corticosteroide associado a um adequado esquema antituberculose para controlar a doença. Se corticosteroides forem indicados em pacientes com tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, deve-se exercer uma cuidadosa vigilância, pois pode ocorrer reativação da doença. Durante terapia prolongada com corticosteroide, esses pacientes devem receber quimioprofilaxia." "Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento"	Altamente recomendado rastreamento para ILTB	Seguro para ILTB, sem necessidade de rastreamento
Natalizumabe	Não aborda	Seguro para ILTB, sem necessidade de rastreamento	Recomendado rastreamento para ILTB
Teriflunomida	"Nos estudos clínicos com teriflunomida, foi observado casos de tuberculose e reativação de hepatite por citomegalovírus." "A segurança de teriflunomida em indivíduos com tuberculose latente é desconhecida, pois a triagem de tuberculose não foi realizada sistematicamente nos estudos clínicos. Para pacientes positivos na triagem de tuberculose, tratar com a prática	Altamente recomendado rastreamento para ILTB	Recomendado rastreamento para ILTB

Medicamentos preconizados	Bulas (versão vigente em 20/06/2023)	Dantas et al. ^a	Navas et al. ^b
	médica padrão antes da terapia com teriflunomida.*		

Legenda:

^a Dantas LA, Pereira MS, Gauza AM, Schulz MEB, Silva GFD, Martin MEM, Medeiros Junior WLG, Gonçalves MVM. Latent tuberculosis infection reactivation in patients with multiple sclerosis in use of disease-modifying therapies: A systematic review. Mult Scler Relat Disord. 2021 Oct;55:103184. doi: 10.1016/j.msard.2021.103184. Epub 2021 Aug 1. PMID: 34384990.

^b Navas C, Torres-Duque CA, Munoz-Ceron J, Álvarez C, García JR, Zarco L, Vélez LA, Awad C, Castro CA. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis in patients with multiple sclerosis, expert consensus. On behalf of the Colombian Association of Neurology, Committee of Multiple Sclerosis. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2018 Jan 17;4(1):2055217317752202. doi: 10.1177/2055217317752202. PMID: 29372069; PMCID: PMC5774739.

^c Brasil M da SS de V em SD de V das DT. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília, DF; 2019.

3. Busca da evidência e recomendações

A partir da versão do PCDT da Esclerose Múltipla publicada por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 1/2022, foram alteradas as informações referentes à contraindicação do medicamento betainterferona 1a na gestação e amamentação, mantendo-se sua estrutura metodológica. Além disso, foram incluídas informações sobre o rastreamento da tuberculose latente.

Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla após a incorporação do alentuzumabe – 2021

1. Escopo e finalidade da Diretriz

A atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Múltipla foi motivada pela incorporação no SUS do medicamento alentuzumabe, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 15, de 28 de abril de 2021 (Relatório de Recomendação Nº 609, de abril de 2021, da Conitec), como tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente com alta atividade da doença em falha terapêutica ao natalizumabe conforme estabelecido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Assim, devido à inclusão desse medicamento, foram atualizadas as sessões: abordagem terapêutica, critérios de inclusão, critérios de exclusão, monitoramento, critérios de interrupção e Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

Cabe destacar a atualização na sessão Abordagem terapêutica – Linhas de tratamento da EMRR com MMCD: partindo da premissa de que, na versão vigente do PCDT, foi contemplado o conceito de “linhas de tratamento” por “atividade da doença”, a sessão foi reorganizada com subtópicos a partir desses conceitos. Também foi inserido o medicamento alentuzumabe como segunda linha em caso de doença de alta atividade e revisado o fluxograma de tratamento com MMCD de forma a contemplar essas alterações.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O Protocolo foi atualizado pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/DGITIS) com a revisão externa de especialistas da área.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A atualização do PCDT da Esclerose Múltipla foi apresentada à 92ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, em 17 de agosto de 2021, da Conitec. Não houve apontamentos quanto às alterações realizadas no texto.

Consulta pública

A Consulta Pública nº 78/2021 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla foi realizada entre os dias 10 e 29 de setembro de 2021. Foram recebidas 358 contribuições, que podem ser verificadas em:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210930_CP_CONITEC_78_2021_PCDT_Esclerose.pdf

Deliberação Final

Os membros da Conitec presentes na 103ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 10 e 11 de novembro de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla, encaminhando o tema para a decisão do Secretário da SECTICS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 676/2021.

3. Busca da evidência e recomendações

Foi utilizada como base a versão vigente do PCDT da Esclerose Múltipla (Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS Nº 3, de 5 de fevereiro de 2021), a qual manteve sua estrutura metodológica e foram acrescentadas informações referentes à tecnologia incorporada (alantuzumabe), conforme o Relatório de Recomendação Nº 609, de abril de 2021, da Conitec, e diretrizes internacionais.

Para efeito de registro, mantém-se o registro da atualização do PCDT em 2020, a seguir.

Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla após a incorporação do fumarato de dimetila - 2020

1. Escopo e finalidade da Diretriz

A atualização do PCDT da Esclerose Múltipla é uma demanda proveniente da Portaria SCTIE/MS nº 65, de 27 de dezembro de 2019, que incorporou o fumarato de dimetila para tratamento de primeira linha da esclerose múltipla remitente-recorrente no SUS (Relatório de Recomendação nº 582, da Conitec).

As questões tratadas neste documento foram estabelecidas em reunião de escopo, realizada em setembro de 2019, que teve a participação de médicos neurologistas, representantes de sociedade médica e de pacientes, representantes do Ministério da Saúde (MS) e do grupo elaborador. O escopo deste PCDT foi redigido abrangendo 10 questões clínicas e foram validadas pelo painel de especialistas.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

A reunião presencial para definição do escopo do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) foi conduzida com a presença de membros do Grupo Elaborador e do Ministério da Saúde. Todos os participantes preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde como parte dos resultados.

Atores envolvidos na atualização do Protocolo

Além dos representantes do Ministério da Saúde do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/MS), participaram metodologistas do Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), colaboradores e especialistas no tema.

Quadro A. Participantes na atualização do PCDT

GRUPO ELABORADOR	
Nome	Instituição
Augusto Afonso Guerra Júnior	Centro Colaborador do SUS/Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG
Juliana Álvares-Teodoro	Centro Colaborador do SUS/Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG
Francisco de Assis Acúrcio	Centro Colaborador do SUS/Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG
Isabella de Figueiredo Zuppo	Centro Colaborador do SUS/Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG
Nélio Gomes Ribeiro Júnior	Centro Colaborador do SUS/Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG
Carolina M. Fontes Ferreira Nader	Centro Colaborador do SUS/Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG
Natália Dias Brandão	Centro Colaborador do SUS/Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG
Pâmela Santos Azevedo	Centro Colaborador do SUS/Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG
Túlio Tadeu Rocha Sarmento	Centro Colaborador do SUS/Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG
Ludmila Peres Gargano	Centro Colaborador do SUS/Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG
ESPECIALISTAS E COLABORADORES	
Elizabeth Regina Comini Forte	Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG
Felipe von Glehn Silva	Universidade de Brasília, Brasília/DF
Gustavo San Martin	Amigos Múltiplos pela Esclerose, São Paulo/SP
Rodrigo Gonçalves Kleinpaul Vieira	Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG
Tarso Adoni	Associação Brasileira de Neurologia, São Paulo/SP

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT da Esclerose Múltipla foi apresentada em reunião extraordinária da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada no dia 22 de setembro de 2020. A reunião teve a

participação de representantes do Departamento de Gestão, Incorporação e Inovação de Tecnologias em Saúde (DGITIS/SECTICS), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SECTICS), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). Após a subcomissão, os ajustes necessários foram realizados e, em seguida, a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 91ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente o texto.

Consulta pública

A Consulta Pública nº 54 do PCDT da Esclerose Múltipla foi realizada entre os dias 27/10/2020 a 23/11/2020. Foram recebidas 165 contribuições no total e salienta-se que todas foram analisadas. O conteúdo integral das contribuições encontra-se disponível na página da Conitec em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2020/CP_CONITEC_54_2020_PCDT_EscleroseMultipla.pdf.

Deliberação Final

Os membros da CONITEC presentes à reunião do plenário da Conitec, realizada nos dias 08 e 09 de dezembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SECTICS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 577/2020.

3. Busca da evidência

Para elaborar este Protocolo, foram realizadas duas revisões sistemáticas (RS): uma sobre o uso de natalizumabe como primeira escolha de tratamento para a Esclerose Múltipla Remitente-recorrente (EMRR) em pacientes com alta atividade da doença (AA), e outra sobre a utilização dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) em gestantes. As revisões foram realizadas por dois revisores que avaliaram independentemente os títulos e resumos dos artigos, determinaram a elegibilidade e extraíram os dados. Os dados extraídos foram sumarizados. A evidência foi sintetizada narrativamente e resumida usando estatísticas descritivas. Quando possível, foi realizada meta-análise utilizando modelo de efeitos aleatórios, sendo realizadas análises de sensibilidade quando adequado. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada utilizando o teste I-quadrado.

1. Para responder à questão sobre o uso de natalizumabe como primeira escolha para EMRR em pacientes com alta atividade da doença foi realizada uma RS

com meta-análise. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e The Cochrane Library. Em caráter complementar, foi realizada a busca manual por estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Entre os desfechos avaliados estão taxa anualizada e incidência de surtos, progressão da incapacidade, atividade radiológica, sobrevivência, incidência de eventos adversos graves e de leucoencefalopatia multifocal progressiva (Quadro A).

2. Para responder à questão sobre uso de medicamentos modificadores do curso da doença para tratamento da EMRR em gestantes, foi realizada uma RS com meta-análise. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e The Cochrane Library. Em caráter complementar, foi realizada a busca manual por estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Entre os desfechos avaliados estão mortalidade materna e fetal/neonatal, intercorrências na gestação, abortos, nascimentos prematuros, malformações (Quadro B). As estratégias de busca encontram-se descritas nos quadros C e D.

Quadro A - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de natalizumabe para EMRR em alta atividade

P	População	Pacientes adultos (> 18 anos) com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alta atividade da doença
I	Intervenção	Natalizumabe
C	Comparadores	- Outros medicamentos modificadores da doença (MMDs) disponíveis no SUS: - Betainterferonas (IFN-1a e 1b) - Acetato de Glatirâmer (AG) - Teriflunomida - Fumarato de Dimetila (DMF) - Fingolimode
O	(Outcomes) Desfechos	Eficácia: - Taxa anualizada de surtos (definida como o número médio de surtos confirmados por paciente, ajustada pela duração do acompanhamento para anualizá-la); - Proporção de pacientes livres de progressão da incapacidade avaliada pelo EDSS; - Proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença (NEDA-3, do inglês <i>No Evidence of Disease Activity</i>), um desfecho composto que avalia ausência de atividade radiológica, surtos e progressão da incapacidade; - Outros desfechos relevantes de eficácia. Segurança: - Mortalidade; - Eventos adversos graves; - Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP).
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) de fase III e estudos observacionais.

Quadro B - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de medicamentos modificadores do curso da doença para tratamento da EMRR em gestantes

P	População	Mulheres adultas (≥ 18 anos), grávidas, diagnosticadas com EMRR
I	Intervenção	- Medicamentos modificadores da doença (MMDs) disponíveis no SUS, sem contra-indicação em bula para uso por gestantes: - Betainterferona (IFN-1b) - Glatirâmer (AG) - Natalizumabe - Fumarato de dimetila (DMF) - Fingolimode
C	Comparadores	- MMDs disponíveis no SUS, sem contra-indicação em bula para uso por gestantes; - Não tratar.
O	(Outcomes) Desfechos	Segurança: - Mortalidade; - Intercorrências no bebê; - Intercorrências na gestante.
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) de fase III e estudos observacionais.

Quadro C - Estratégias de busca de evidências nas bases de dados

Bases	Estratégia de Busca	Artigos Recuperados
Medline (via Pubmed)	Search (((("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Relapsing" OR "Relapsing Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")))) AND ((("Natalizumab"[Mesh] OR "Tysabri" OR "Antegren")))) AND ((("Interferon beta-1b"[Mesh] OR "Beta-IFN-1b" OR "Interferon beta 1b" OR "Betaseron" OR "Beta-Seron" OR "Beta Seron" OR "Extavia" OR "Betaferon" OR "Interferon beta-1a"[Mesh] OR "beta-1a, Interferon" OR "Interferon beta 1a" OR "beta 1a, Interferon" OR "Avonex" OR "Rebif" OR "Avonex" OR "Glatiramer Acetate"[Mesh] OR "Acetate, Glatiramer" OR "Copaxone" OR "Glatiramer" OR "Teriflunomide" [Supplementary Concept] OR "Dimethyl Fumarate"[Mesh] OR "Fumarate, Dimethyl" OR "Dimethylfumarate" OR "Tecfidera" OR "Fingolimod Hydrochloride"[Mesh] OR "Hydrochloride, Fingolimod" OR "Fingolimod" OR "Gilenia" OR "Gylenia"))	666

Bases	Estratégia de Busca	Artigos Recuperados
EMBASE	S1 Search for: ab(EMB.EXACT.EXPLODE("multiple sclerosis")) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting) OR (Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing) S2 Search for: EMB.EXACT.EXPLODE("natalizumab") S3 Search for: ab(EMB.EXACT.EXPLODE("glatiramer") OR EMB.EXACT.EXPLODE("recombinant beta interferon") OR EMB.EXACT.EXPLODE("interferon beta serine") OR EMB.EXACT.EXPLODE("teriflunomide") OR EMB.EXACT.EXPLODE("beta interferon") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fumaric acid dimethyl ester") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fingolimod") OR EMB.EXACT.EXPLODE("beta1a interferon") OR ("disease modifying therapy")) S4 Search for: S3 AND S2 AND S1	1716
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only #2 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Interferon beta-1a] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Interferon beta-1b] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Glatiramer Acetate] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Dimethyl Fumarate] explode all trees #9 MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees #10 ("teriflunomide") (Word variations have been searched) #11 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12 #3 AND #4 AND #11	23

Quadro D - Estratégias de busca de evidências nas bases de dados

Bases	Estratégia de Busca	Artigos Recuperados
Medline (via Pubmed)	Search (((("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")))) AND (("Pregnancy"[Mesh] OR Pregnancies OR Gestation))) AND (((("Natalizumab"[Mesh] OR "Tysabri" OR "Antegren") OR ("Interferon beta-1b"[Mesh] OR "Beta-IFN-1b" OR "Interferon	172

Bases	Estratégia de Busca	Artigos Recuperados
	beta 1b" OR "Betaseron" OR "Beta-Seron" OR "Beta Seron" OR "Extavia" OR "Betaferon" OR "Interferon beta-1a"[Mesh] OR "beta-1a, Interferon" OR "Interferon beta 1a" OR "beta 1a, Interferon" OR "Avonex" OR "Rebif" OR "Avonex" OR "Glatiramer Acetate"[Mesh] OR "Acetate, Glatiramer" OR "Copaxone" OR "Glatiramer" OR "Teriflunomide" [Supplementary Concept] OR "Dimethyl Fumarate"[Mesh] OR "Fumarate, Dimethyl" OR "Dimethylfumarate" OR "Tecfidera" OR "Fingolimod Hydrochloride"[Mesh] OR "Hydrochloride, Fingolimod" OR "Fingolimod" OR "Gilenia" OR "Gylenia"))	
EMBASE	#S1 Searched for: ((EMB.EXACT.EXPLODE("multiple sclerosis")) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting) OR (Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing)) #S2 Searched for: EMB.EXACT.EXPLODE("natalizumab") OR (EMB.EXACT.EXPLODE("glatiramer") OR EMB.EXACT.EXPLODE("recombinant beta interferon") OR EMB.EXACT.EXPLODE("interferon beta serine") OR EMB.EXACT.EXPLODE("teriflunomide") OR EMB.EXACT.EXPLODE("beta interferon") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fumaric acid dimethyl ester") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fingolimod") OR EMB.EXACT.EXPLODE("beta1a interferon") OR ("disease modifying therapy")) #S3 Searched for: EMB.EXACT.EXPLODE("pregnancy") #S4 Searched for: S3 AND S2 AND S1	732
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only #2 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Interferon beta-1a] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Interferon beta-1b] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Glatiramer Acetate] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Dimethyl Fumarate] explode all trees #9 MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees #10 ("teriflunomide") (Word variations have been searched) #11 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12 MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees #13 #3 AND #11 AND #12	1

SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Para responder à questão sobre uso de natalizumabe para EMRR em alta atividade como primeira linha de tratamento

Após a realização da busca nas bases de dados, 2.404 publicações foram recuperadas, 534 tratava-se de duplicatas e 59 foram lidas na íntegra. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 59 estudos lidos na íntegra, 12 cumpriram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise, sendo um estudo de eficácia (revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados) e onze de efetividade (estudos observacionais) (Figura A).

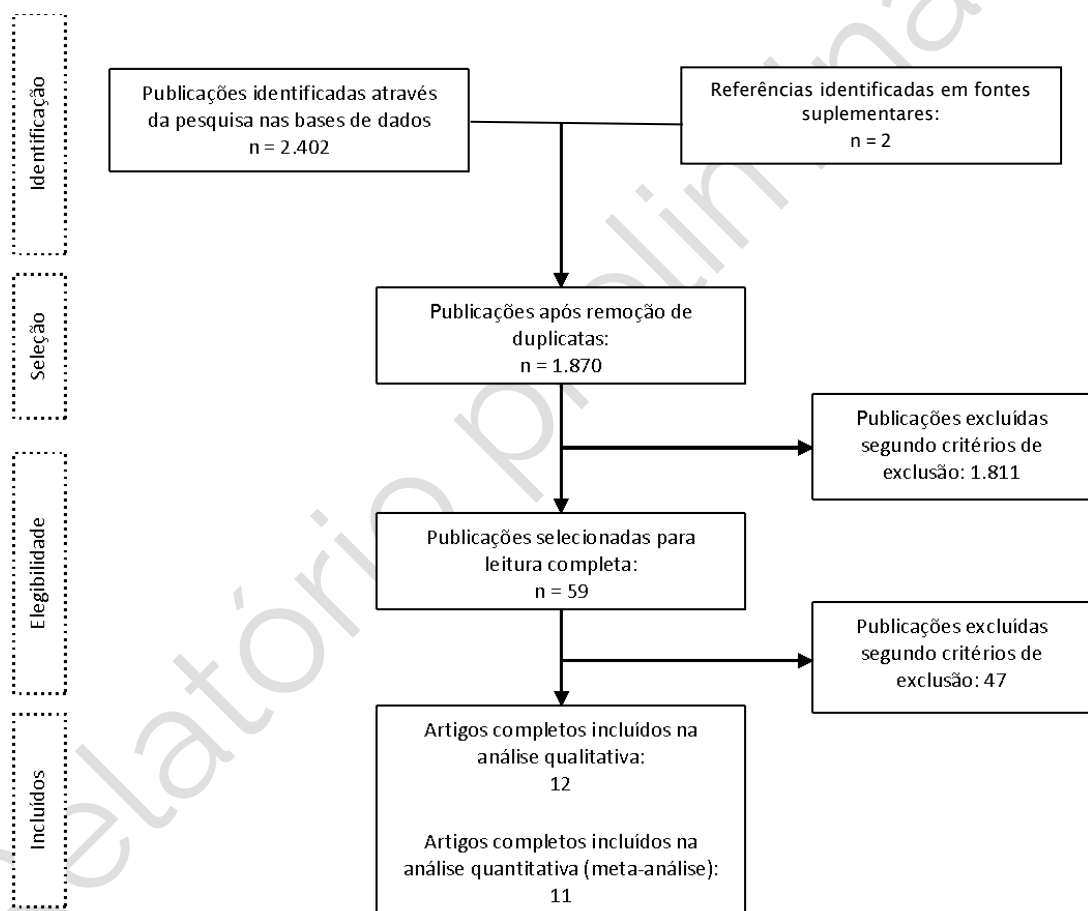


Figura A -Fluxograma de seleção dos estudos sobre o uso de natalizumabe para EMRR em alta atividade como primeira linha de tratamento.

Para responder à questão sobre uso de medicamentos modificadores do curso da doença para tratamento da EMRR em gestantes

A partir da busca na literatura, foram recuperadas 905 publicações, das quais 182 eram duplicatas. Após a seleção por títulos e resumos, 66 estudos passaram por análise do texto na íntegra, dos quais 16 cumpriram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise. Toda a etapa de seleção foi realizada por dois revisores independentes e, nos casos de divergências, um terceiro revisor foi acionado. Foram excluídos os artigos nos quais as pacientes saíram do estudo no início da gestação e/ou os dados destas pacientes não foram apresentados. Também foram excluídos os estudos em que as pacientes usaram os medicamentos apenas no período pré- ou pós-gestacional, ou os que avaliavam apenas desfechos relacionados à eficácia dos medicamentos, pois este não era o objetivo da revisão. (Figura B)

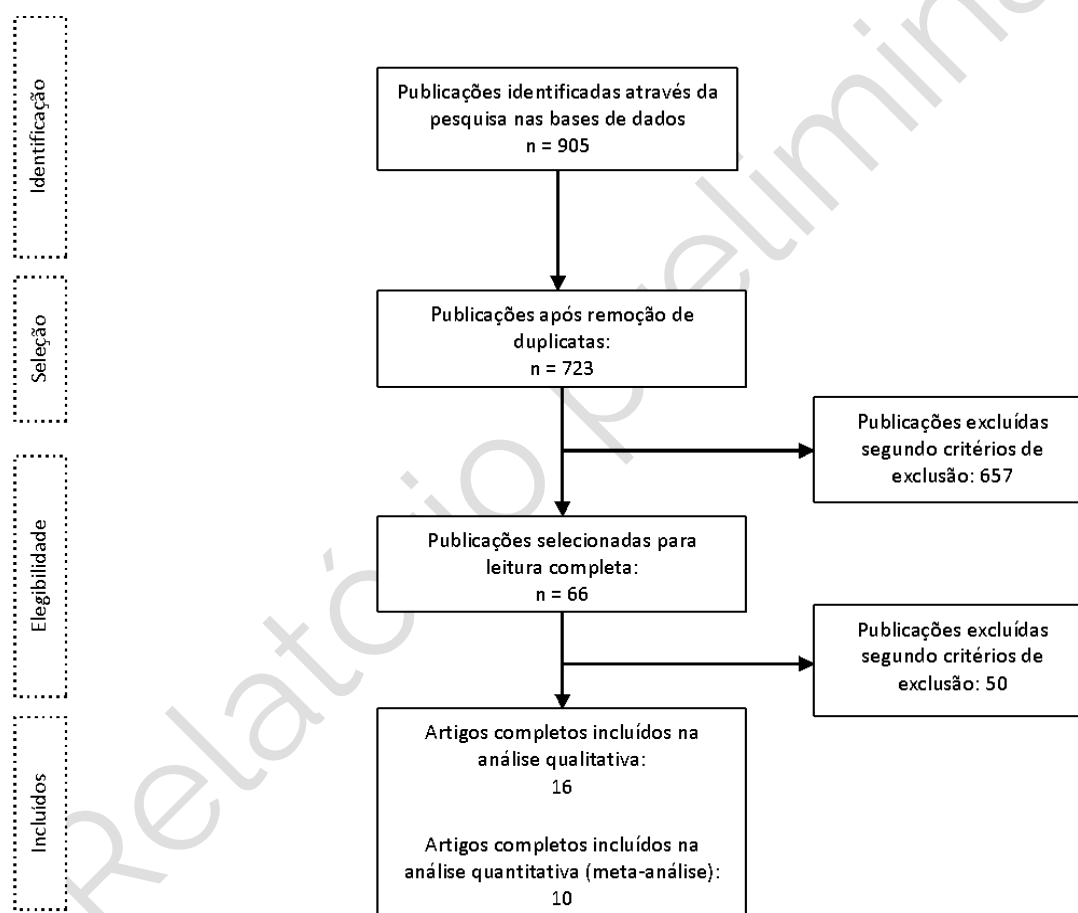


Figura B - Fluxograma de seleção dos estudos sobre o uso de MMCD para tratamento da EMRR em gestantes.

DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS NA BUSCA

Uso de natalizumabe para EMRR em alta atividade como primeira linha de tratamento

Após busca sistemática na literatura, foram incluídos 12 estudos na análise qualitativa. Uma revisão sistemática avaliou a eficácia do natalizumabe *versus* fingolimode no tratamento da EMRR de alta atividade, por meio de uma meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados. Além desse estudo, 11 coortes avaliaram a efetividade do natalizumabe em pacientes com EMRR de alta atividade, quando comparado ao fingolimode.

Eficácia

Huisman e colaboradores (2016)⁹² realizaram uma revisão sistemática da literatura, seguida de uma metanálise em rede, a fim de avaliar e comparar a eficácia do fingolimode com relação às demais terapias modificadoras da doença, no tratamento das formas *highly-active* (alta atividade - HA) e *rapidly evolving severe* (evolução rápida grave - RES) da EMRR.

No estudo, HA EMRR é definida como taxa de surtos inalterada ou aumentada, ou surtos graves contínuos no último ano, apesar do tratamento com pelo menos um medicamento modificador da doença. Já a RES é definida como dois ou mais surtos no último ano e uma ou mais lesões identificadas na ressonância com gadolínio, ou aumento na carga da lesão em T2, comparada com a ressonância anterior.

A busca da literatura foi conduzida em 2010, seguindo os critérios do protocolo PRISMA, e atualizada em 2014, nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, que avaliaram desfechos funcionais e resultados de MRI em pacientes adultos com HA EMRR ou RES EMRR tratados com fingolimode, IFN, AG, natalizumabe, teriflunomida, DMF ou alentuzumabe. Os estudos foram selecionados após leitura de título e resumo por dois revisores independentes, e as divergências resolvidas por um terceiro revisor. O mesmo processo foi seguido para leitura e seleção de texto completo. O estudo considerou apenas medicamentos recomendados para reembolso pelo Serviço Nacional de Saúde da Inglaterra (NHS, do inglês *National Health Service*), não considerando natalizumabe como comparador para os pacientes com HA EMRR, já que não há tal indicação do NHS.

A extração dos dados dos estudos foi realizada em formulário próprio, por um revisor e certificado por um segundo revisor, e a qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada seguindo o *checklist* do *National Institute for Health and Care*

Excellence (NICE) adaptada do checklist para ECR do *Centres for Reviews and Dissemination* (CRD). Para reduzir viés devido à inconsistência entre estudos incluídos na meta-análise em rede, foram considerados apenas estudos com desenho, população e definições de subgrupo semelhantes.

Os desfechos de eficácia avaliados foram: taxa de surto anualizada (ARR) aos 12 e 24 meses, ARR a qualquer momento relatado, diferença na mudança da pontuação inicial da Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) em 12 ou 24 meses, diferença na pontuação inicial da EDSS a qualquer momento, e *hazard ratio* (HR) de progressão da incapacidade confirmada em 3 e 6 meses.

Foi utilizada uma abordagem bayesiana com intervalos de credibilidade (ICr) para a meta-análise. Para cada desfecho avaliado, foram considerados ambos modelos de efeitos fixos e randômicos, entretanto, os modelos de efeitos fixos foram escolhidos, dado o pequeno número de estudos incluídos. Foram calculadas as probabilidades de cada tratamento específico ser superior a outro – ranqueadas pela mediana com 95% ICr – a probabilidade P-best e a medida SUCRA.

Foram retornados 4.715 artigos pela estratégia de busca, excluídas as duplicatas. Destes, 8 artigos que reportaram resultados por grupo de pacientes com HA (n=5) e/ou RES (n=4) foram identificados, sendo todos análises post hoc de subgrupos de ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, de fase três. Dados para análise de eficácia do natalizumabe, fingolimode e DMF foram extraídos dos ECR AFFIRM, FREEDOMS/FREEDOMS II e DEFINE/CONFIRM, respectivamente. Para avaliação dos pacientes com HA, o fingolimode pôde ser comparado ao dimetil-fumarato utilizando o placebo como comparador comum, enquanto para o grupo RES, o fingolimode pôde ser comparado ao natalizumabe, utilizando também dados de placebo como comparador comum. O risco de viés para as análises de subgrupo foi incerto.

O resultado da metanálise em rede mostrou que, para o subgrupo de pacientes com a forma RES da doença, não houve diferença estatisticamente significativa na taxa anualizada de surto aos 24 meses entre fingolimode (0,5 mg, MID) e natalizumabe (300 mg BID) (HR 1,72; 95% ICr 0,84 - 3,53). O valor SUCRA (%) para o desfecho de TAS aos 24 meses foi de 96,5 (posição no rank; 95% ICr 1 - 2) e 53,4 (posição no rank; 95% ICr 1 - 2) para natalizumabe e fingolimode, respectivamente, e de 89,0 (posição no rank 1; 95% ICr 1 - 2) para natalizumabe e 46,1 (posição no rank 2; 95% ICr 1 - 3) para fingolimode, no desfecho de 3 meses de progressão da incapacidade aos 24 meses.

QUALIDADE METODOLÓGICA DO ESTUDO INCLUÍDO

A avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática foi realizada com a ferramenta AMSTAR 2. O instrumento é composto por sete domínios que abrangem 16 itens que devem ser respondidos como "sim", que corresponde a um resultado positivo, "sim parcialmente", "não" e "não se aplica". Destes, sete domínios são considerados críticos na avaliação, sendo estes: o registro de protocolo (item 2), a adequação da busca na literatura (item 4), a justificativa para a exclusão de estudos individuais (item 7), a avaliação do risco de viés (item 9), a adequação da meta-análise (item 11), a consideração do risco de viés na interpretação dos resultados (item 13) e a avaliação da presença e do impacto do risco de viés (item 15). A confiança nos resultados da revisão avaliada pode ser categorizada em alta quando nenhuma ou apenas uma fraqueza não crítica está presente, moderada quando há mais de uma fraqueza não crítica, baixa quando o estudo apresenta uma falha crítica, e criticamente baixa quando mais de uma falha crítica pode ser identificada⁹³. A avaliação da RS seguida de meta-análise de Huisman e colaboradores (2016), segundo o AMSTAR-2, está sintetizada no **Quadro E**, e a confiança no resultado do estudo foi classificada como criticamente baixa, já que os itens 2, 7 e 15 (considerados críticos) apresentaram falhas.

Quadro E - Parâmetros para avaliação da qualidade da revisão sistemática incluída, segundo AMSTAR 2

Item	Atendido?
1. A pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão abrange os componentes do PICO?	Sim
2. O relato da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da sua realização e uma justificativa para qualquer desvio do protocolo?	Não
3. Os autores explicaram a seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	Sim
4. Os autores utilizaram uma estratégia de busca abrangente?	Sim
5. Os autores realizaram a seleção dos estudos de forma duplicada?	Sim
6. Os autores realizaram a extração de dados de forma duplicada?	Sim
7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não
8. Os autores descreveram os estudos incluídos com detalhamento adequado?	Sim

Item	Atendido?
9. Os autores utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim, parcialmente
10. Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não
11. Se a meta-análise foi justificada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	Sim
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não
13. Os autores levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/ discutir os resultados da revisão?	Sim
14. Os autores forneceram uma explicação e uma discussão satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores fizeram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não
16. Os autores relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?	Sim

EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL

Foram incluídos na RS e meta-análise 11 estudos de vida real, comparando natalizumabe e fingolimode para tratamento de pacientes com EMRR de alta atividade. As características gerais dos estudos incluídos estão sumarizadas no **Quadro F**. A partir dos resultados extraídos desses estudos, foram realizadas meta-análises para os desfechos de efetividade e segurança com dados quantitativos disponíveis (seção 2.3.1.2.1).

Quadro F - Quadro de sumarização das características dos estudos observacionais incluídos

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
Barbin et al., 2016 ⁹⁴ <u>Participantes:</u> Total: 629 Natalizumabe: 326 Fingolimode: 303 <u>Características dos pacientes na linha de base:</u> EDSS médio (DP): 2,6 (1,3) Surtos no ano anterior – n (%): - ≥ 1: 526 (83,6%) - ≥ 2: 311 (49,4%)	Estudo observacional retrospectivo conduzido em 27 hospitais universitários na França, a partir da base de dados <i>European Database for Multiple Sclerosis Software</i>. Crítérios de elegibilidade definidos: - Idade entre 18 e 65 anos; - Pontuação na escala (EDSS) variando entre 0 e 5,5, - Início de uso do natalizumabe ou fingolimode entre 1 de janeiro de 2011 e 1 de janeiro de 2013 - Ter ressonância magnética e avaliação do EDSS no ano anterior ao início do tratamento disponível; Pacientes com histórico de uso prévio de medicamentos modificadores do curso da doença não foram incluídos.	<u>Desfecho primário de efetividade:</u> - Proporção de pacientes com pelo menos uma recidiva no primeiro ano de tratamento. <u>Desfechos secundários:</u> - Proporção de pacientes com pelo menos uma recaída aos 2 anos de tratamento; - Proporção de pacientes com progressão da incapacidade definida por qualquer aumento na pontuação do EDSS aos 12 e 24 meses (mais ou menos 3 meses) em comparação com a linha de base; - Proporção de pacientes com pelo menos uma lesão aumentada do gadolínio em comparação com a ressonância magnética na linha de base; - Proporção de pacientes com pelo menos uma nova lesão T2 em ressonância magnética realizada aos 12 e 24 meses (mais ou menos 3 meses) em comparação com a ressonância magnética na linha de base.	BAIXA
Baroncini et al., 2016 ⁹⁵	Estudo observacional prospectivo conduzido em dois centros italianos de esclerose múltipla.	<u>Desfechos primários</u> • Tempo da primeira recaída; e	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
266 participantes inicialmente - Coorte não ajustada Natalizumabe: 126 Fingolimode: 140 204 participantes - Coorte ajustada Natalizumabe: 102 Fingolimode: 102	102 pacientes em cada braço depois de um ajustamento por escores de propensão. Pacientes com EMRR que iniciaram fingolimode ou natalizumabe devido à falha no uso de agentes injetáveis de primeira linha (IFNs ou AG) com seguimento de 24 meses. - Os critérios de exclusão foram idade < 18 anos, - Tratamento com imunossupressores no ano anterior, - EM primariamente progressiva - Tratamento prévio com fingolimode ou natalizumabe.	• Taxa de recaída anualizada (ARR) após 12 e 24 meses. Desfechos Secundários - Pontuação no EDSS aos 12 e 24 meses; - Tempo para agravamento da incapacidade - definido como aumento da pontuação no EDSS de ≥ 1 ponto ($\geq 1,5$ pontos se o EDSS da linha de base = 0 e $\geq 0,5$ pontos se o EDSS linha base = 5,5) confirmada após 6 meses; - Tempo para melhoria da incapacidade - definido como uma diminuição do escore EDSS de ≥ 1 ponto nos pacientes com EDSS basal $\geq 1,5$, confirmada após 6 meses; - Percentual de pacientes com atividade cerebral comprovada por RM (ressonância magnética) - definida como a presença de ≥ 1 nova/crescente Lesão T2 em relação à RM cerebral anterior e/ou a presença de ≥ 1 lesão marcada por gadolínio (gadolínio +) - aos 12 e 24 meses; - Tempo para a primeira evidência de atividade da doença de acordo com nenhuma evidência de atividade	

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
		da doença (NEDA-3: sem recidivas, sem atividade de ressonância magnética cerebral e nenhuma piora da deficiência previamente definida)	
Curti et al., 2019 ⁹⁶ 281 pacientes (157 natalizumabe; 124 fingolimode). Após a correspondência do escore de propensão, os grupos da coorte ajustada apresentam 102 pacientes para natalizumabe e 102 para fingolimode. Características dos indivíduos na linha de base: Natalizumabe: 102 participantes Tempo de tratamento - média (DP): 36,3 (8,59) Sexo (%F): 70,6 Centro de Tratamento (PA/MO/FE/%): (32,3/27,5/40,2) Lesões de gadolínio de baseline (%): 22,5 Critério de alta atividade (%): 81,4 Números de surtos no ano anterior - média (DP): 1,35 (0,93) EDSS de base - média (DP): 3,1 (1,35)	Estudo observacional, retrospectivo, multicêntrico, envolvendo três centros de EM no norte da Itália (Parma - PA, Modena - MO e Ferrara - FE), aprovados pelos comitês de ética locais. Incluídos pacientes com EM remitente-recorrente (RR) de acordo com o critério de McDonald (2005-2010) que foram tratados com pelo menos uma dose de natalizumabe ou fingolimode, de acordo com os critérios de elegibilidade de doença altamente ativa fornecidos pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Foram excluídos pacientes com dados incompletos.	Desfechos primários - Taxa de recaída anualizada (ARR) após 12 e 24 meses. - Tempo da primeira recaída. Desfechos secundários - Proporção de pacientes com ≥ 1 recaída após 12 e 24 meses. - Proporção de pacientes com progressão da doença após 12 e 24 meses, confirmados após 6 meses (definido como EDSS aumentado ≥ 1 ponto se o escore EDSS basal for $<5,5$ ou $\geq 0,5$ ponto se o EDSS basal pontuação $\geq 5,5$, sem recidivas). - Proporção de pacientes com regressão da doença após 12 e 24 meses, confirmados após 6 meses (definido como diminuição de ≥ 1 EDSS ponto se o escore EDSS basal for $<5,5$ ou $\geq 0,5$ ponto se	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
Duração da doença - média (DP): 91,5 (90,1) Fingolimode: 102 participantes Tempo de tratamento - média (DP): 38,2 (9,06) Sexo (%F): 70,6 Centro de Tratamento (PA/MO/FE/%): (34,3/28,4/37,3) Lesões de gadolínio de baseline (%): 22,5 Critério de alta atividade (%): 90,2 Números de surtos no ano anterior - média (DP): 1,23 (0,91) EDSS de base - média (DP): 3,2 (1,58) Duração da doença - média (DP): 115,9 (81,33)		o EDSS basal for $\geq 5,5$, sem recidivas). - Número médio de lesões T2 / gadolínio novas / ampliadas no seguimento da RM após 12 e 24 meses. - Proporção de pacientes com ≥ 1 lesão T2 e gadolínio nova/aumentada na RM após 12 e 24 meses (Atividade Única Combinada, CUA). - Proporção de pacientes com "Nenhuma evidência de atividade da doença" (NEDA-3), definida como ausência de recidivas clínicas, CUA e doenças confirmadas progressão da capacidade (CDP) após 12 e 24 meses de terapia.	
Gajofatto et al., 2014 ⁹⁷ 57 indivíduos que receberam natalizumabe e 30 que receberam fingolimode por um período médio de 23 (1 a 63) e 22 (2 a 35) meses, respectivamente foram incluídos. Características dos indivíduos na linha de base: Natalizumabe: 57 participantes	Estudo observacional retrospectivo, com base em dados clínicos e de ressonância magnética coletados prospectivamente. Pacientes com EMRR tratados com natalizumabe ou fingolimode no Hospital Verona, Itália.	Desfechos de efetividade: - Tempo para recidiva; - Taxa de recidiva; - Mudança no escore da escala EDSS; - Novas lesões que aumentam T2/gadolínio na RM.	BAIXA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
Idade, anos - média (DP): 38,0 (9,3) Duração da doença - mediana: 8,4 (0,5-35,1) Sexo (%F): 75,4 Surtos no ano anterior - mediana: 2 (0-4) EDSS de base - mediana: 3 (2-8) Lesões de gadolínio (%): Presente 40,4 Ausente 59,6 Tratamento prévio (%): 0 medicamento 8,8 / 1 medicamento 52,6 / igual ou mais de 2 medicamentos 38,6 Tratamento no ano prévio (%): Sim 91,2 / Não 8,8 Fingolimode: 30 participantes Idade, anos - média (DP): 39,0 (7,8) Duração da doença - mediana: 11,1 (1,1-30,2) Sexo (%F): 70,0 Surtos no ano anterior - mediana: 1 (0-2) EDSS de base - mediana: 2,5 (0-5,5) Lesões de gadolínio (%): Presente 26,7 Ausente 73,3 Tratamento prévio (%): 0 medicamento 3,3 / 1 medicamento 66,6 / igual			

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
ou mais de 2 medicamentos 30,1 Tratamento no ano prévio (%): Sim 96,7 / Não 3,3			
Koch-Henriksen et al., 2017⁹⁸ Tempo médio de acompanhamento: 1,8 anos Participantes (após pareamento): Natalizumabe: 464 Fingolimode: 464 Características dos indivíduos na linha de base: Taxa de surto antes do tratamento (média ± DP): Natalizumabe: 1,06 ± 0,95 Fingolimode: 1,05 ± 1,10 Escore do EDSS (média ± DP): Natalizumabe: 3,15 ± 1,60 Fingolimode: 3,08 ± 1,50	Estudo observacional prospectivo, conduzido a nível nacional na Dinamarca. Critério de elegibilidade: - Pacientes que iniciaram o tratamento com natalizumabe ou fingolimode entre 1 de julho de 2011 e 31 de março de 2015. Os pacientes dos dois grupos de tratamento foram pareados por <i>Propensity Score Matching</i> , comparando as variáveis da linha de base que provaram ser preditores das taxas de surto e da escolha do medicamento de segunda linha com um valor-p < 0,10.	Desfechos de efetividade: - Taxa anualizada de surtos (ARR); - Incidência de surtos (sintomas neurológicos novos ou agravantes, que ocorrem em dias ou semanas, com duração de pelo menos 24 horas na ausência de febre); - Taxas de surtos tratados com esteroides; - Proporção de pacientes livres de surtos; - Tempo até o primeiro surto; - Proporção de pacientes com piora ou melhora do EDSS e relação à linha de base.	BOA
Preziosa et al., 2019⁹⁹ Tempo de seguimento: 24 meses Participantes - n (%): Natalizumabe: 30 (54,5) Fingolimode: 25 (45,5)	Estudo prospectivo, longitudinal, aberto e não randomizado, conduzido em um único centro. Critérios de inclusão: - pacientes com EMRR, falhados ao tratamento de primeira linha, iniciando tratamento	Desfechos de efetividade: - Alterações no EDSS e MFSC; - Incidência de surto; - Taxa Anualizada de Surto; - NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity);	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
Características dos indivíduos na linha de base: AAR no ano anterior (média $\pm$ DP): Natalizumabe: 1,20 $\pm$ 0,81 Fingolimode: 1,00 $\pm$ 0,82 AAR nos 2 anos anteriores (média $\pm$ DP): Natalizumabe: 0,82 $\pm$ 0,55 Fingolimode: 0,88 $\pm$ 0,60 EDSS (média $\pm$ DP): Natalizumabe: 2,36 $\pm$ 1,26 Fingolimode: 2,63 $\pm$ 1,46 Lesões hiperintensas em T2 (média $\pm$ DP): Natalizumabe: 9,40 $\pm$ 11,40 Fingolimode: 9,20 $\pm$ 8,90 Pacientes com lesões pelo gadolínio (n %): Natalizumabe: 8 27% Fingolimode: 4 16%	com natalizumabe ou fingolimode - idade entre 18 e 65 anos; - EDSS < 6,0. <u>Crterios de exclusão:</u> - tratamento sintomático estável por menos de 3 meses; - contraindicação à realização de ressonância magnética; - presença de outras comorbidades; - histórico de abuso de drogas ou álcool; - gravidez ou lactação.	- Desempenho cognitivo; - Fadiga; - Depressão; - Alterações radiológicas.	
Prosperini et al., 2017 ¹⁰⁰ n = 783 participantes Tempo de seguimento: 24 meses	Estudo observacional, retrospectivo e multicêntrico, da fase pós-comercialização dos medicamentos fingolimode e natalizumabe.	<u>Desfechos de efetividade:</u> - NEDA-3 (do inglês, <i>No Evidence of Disease Activity</i>, definida como ausência de surtos, piora da incapacidade e atividade radiológica);	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
Características dos indivíduos na linha de base: GRUPO A Natalizumabe: 215 (37,9%) Fingolimode: 202 (35,6%) GA ou IFN-B: 150 (26,5%) Após pareamento, todos os grupos ficaram com 110 participantes <u>Escore EDSS (média ± DP):</u> Natalizumabe não-pareados (pareados): 2,6 ± 1,2 (2,7 ± 1,1) Fingolimode não-pareados (pareados): 2,7 ± 1,3 (2,6 ± 1,1) GA ou IFNB não-pareados (pareados): 2,5 ± 1,2 (2,7 ± 1,3) <u>Número de surtos no ano anterior (média ± DP):</u> Natalizumabe não-pareados (pareados): 1,7 ± 0,7 (1,4 ± 0,5) Fingolimode não-pareados (pareados): 1,4 ± 0,8 (1,4 ± 0,6) GA ou IFNB não-pareados (pareados): 1,3 ± 0,5 (1,4 ± 0,5) <u>Lesão pelo gadolínio (n %):</u> Natalizumabe não-pareados (pareados): 142 66% (67 60,9%) Fingolimode não-pareados (pareados): 105 52% (66 60%) GA ou IFNB não-pareados (pareados): 93 62% (69 62,7%)	Os participantes incluídos foram divididos em dois grupos: 1. GRUPO A (não respondedores): pacientes com EMRR que apresentaram ≥ 2 recaídas, ou 1 recaída associada a um escore residual de EDSS > 2,0 no ano anterior ao estudo, enquanto em uso de GA ou IFNB e, portanto, iniciaram tratamento com NTZ ou FNG. Pacientes com exposição prévia a DMDs não foram considerados para este estudo. 2. GRUPO B (pacientes com alta atividade e virgens de tratamento): pacientes com EMRR que nunca haviam sido tratados com outro DMD e tiveram ≥ 2 surtos no ano anterior e ≥ 1 lesão que aumentada pelo gadolínio na ressonância magnética. Esses pacientes foram submetidos ao início do natalizumabe ou FNG como primeiro tratamento. Também incluímos um grupo de pacientes que atenderam ao mesmo critério, mas iniciaram IFNB-1b ou GA (INJ) em altas doses devido à preferência do paciente ou à indisponibilidade de uma DMD alternativa.	- Tempo até o surto (surto definido como qualquer novo sintoma neurológico, não associado a outras causas, com duração de pelo menos 24 horas e acompanhado por novos sinais neurológicos); - Piora da incapacidade (definida como aumento de ≥ 1,5 pontos se EDSS basal = 0, aumento de ≥ 1,0 pontos se EDSS basal < 5,5) ou aumento de ≥ 0,5 pontos se o EDSS basal era ≥ 5,5 confirmado com 6 meses de intervalo); - Melhora da incapacidade (definida como uma diminuição sustentada de ≥ 1 ponto no EDSS, confirmada no final do seguimento de 24 meses); - Atividade radiológica (definida como a ocorrência de ≥ 1 lesão aumentada pelo gadolínio, ou ≥ 1 nova lesão hiperintensa em T2).	

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
GRUPO B Natalizumabe: 60 (27,8%) Fingolimode: 63 (29,2%) GA ou IFN-B: 93 (43,0%) Após pareamento, todos os grupos ficaram com 40 participantes <u>Escore EDSS (média ± DP):</u> Natalizumabe não-pareados (pareados): 2,8 ± 1,4 (2,1 ± 0,8) Fingolimode não-pareados (pareados): 2,5 ± 1,1 (2,1 ± 0,9) GA ou IFNB não-pareados (pareados): 1,8 ± 0,8 (2,1 ± 0,9) <u>Número de surtos no ano anterior (média ± DP):</u> Natalizumabe não-pareados (pareados): 2,1 ± 0,8 (2,1 ± 0,7) Fingolimode não-pareados (pareados): 2,0 ± 0,7 (2,1 ± 0,6) GA ou IFNB não-pareados (pareados): 2,1 ± 0,5 (2,2 ± 0,6)			
Totaro et al., 2015 ¹⁰¹ 391 participantes Características dos indivíduos na linha de base: Natalizumabe: 197 Fingolimode: 194	Estudo longitudinal, prospectivo e observacional, conduzido em quatro centros. <u>Crítérios de elegibilidade:</u> 1. <u>GRUPO A</u> (Natalizumabe) - Pacientes que já faziam uso de imunomoduladores há pelo menos 12 meses e:	- % de pacientes livres de atividade da doença; - % de pacientes livres de evolução em pelo menos 1.0 no EDSS; - % de pacientes livres de novas lesões T2 ou aumentadas pelo gadolínio; - Variações na ARR.	BAIXA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<u>EDSS no ano precedente ao tratamento:</u> Natalizumabe: $2,3 \pm 0,95$ Fingolimode: $2,5 \pm 1,14$ <u>ARR no ano precedente ao tratamento:</u> Natalizumabe: $1,9 \pm 0,72$ Fingolimode: $1,1 \pm 0,74$ <u>Pacientes com atividade à imagem de RM:</u> Natalizumabe: 96,4% Fingolimode: 70,7%	tiveram dois surtos no último ano ou um surto com recuperação incompleta e disfunção residual (EDSS ≥ 2.0); com no mínimo 9 lesões T2 (RM), ou aumento na carga de uma lesão, ou pelo menos uma lesão aumentada pelo gadolínio. Ou - Pacientes com EM grave em rápida evolução, mesmo que não tratados previamente com imunomoduladores e: com ≥ 2 surtos com aumento de disfunção no último ano (EDSS ≥ 2.0); e com novas lesões T2 ou aumentadas pelo gadolínio nos últimos 12 meses. 2. <u>GRUPO B (Fingolimode):</u> - Pacientes que já faziam uso de imunomoduladores há pelo menos 12 meses e: tiveram pelo menos um surto no último ano; e com no mínimo 9 lesões T2 (RM), ou aumento na carga de uma lesão, ou pelo menos uma lesão aumentada pelo gadolínio. Ou - Pacientes com EM grave em rápida evolução, mesmo que não tratados previamente com imunomoduladores e: com ≥ 2 surtos com aumento de disfunção no último ano; e com		

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
	novas lesões T2 ou aumentadas pelo gadolínio nos últimos 12 meses.		
Frisell et al., 2015 ¹⁰² 1516 participantes Natalizumabe: 640 Fingolimode: 876 <u>Características dos indivíduos na linha de base:</u> <u>Média do EDSS:</u> Natalizumabe (SD): 2,4 (1,7) Fingolimode (SD): 2,5 (1,7)	Estudo observacional, longitudinal prospectivo, com apresentação dos resultados para os primeiros 12 meses de tratamento. Foram incluídos todos os participantes de um outro estudo (MS Epidemiology Study) que iniciaram tratamento com natalizumabe ou fingolimode entre 1 de agosto de 2011 até 31 de outubro de 2013. Os dados dos pacientes foram coletados no baseline e em intervalos de seis meses.	- Descontinuação do tratamento; - Motivo da descontinuação do tratamento.	BOA
Braune et al., 2013 ¹⁰³ 427 participantes Natalizumabe: 237 Fingolimode: 190 <u>Características dos indivíduos na linha de base:</u> <u>Média do EDSS:</u> Natalizumabe: 3,3±1,8 Fingolimode: 2,3±1,6	Estudo longitudinal observacional e prospectivo, com 24 meses de acompanhamento. Foram incluídos pacientes alemães que faziam parte da rede NeuroTransConcept. Os dados foram coletados nas consultas clínicas, que aconteciam com frequência trimestral.	- Taxa de surto no primeiro ano de tratamento; - Piora na escala EDSS (1 ponto se linha de base menor que 5,5; ou 0,5 ponto se linha de base igual ou superior a 5,5).	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<u>Média anual de surtos:</u> Natalizumabe: $0,42 \pm 0,84$ Fingolimode: $0,34 \pm 0,69$			
Kalincik et al., 2015 ¹⁰⁴ 792 participantes, dos quais 578 foram pareados. Natalizumabe não-pareados (pareados): 560 (407) Fingolimode não-pareados (pareados): 232 (171) <u>Média anual de surtos no baseline:</u> Natalizumabe não-pareados (pareados): $1,68 \pm 1,09$ ($1,53 \pm 1,04$) Fingolimode não-pareados (pareados): $1,20 \pm 0,85$ ($1,29 \pm 0,86$)	Estudo observacional longitudinal prospectivo. Foi multicêntrico (ao todo, 66 centros especializados em EM). <u>Critérios de inclusão:</u> Foram selecionados indivíduos com EM remitente-recorrente que abandonaram o tratamento com interferon-beta ou AG (devido à presença de surtos ou progressão da doença nos últimos seis meses) e migraram para fingolimode ou natalizumabe, desde que o intervalo entre os medicamentos tenha sido inferior a 3 meses. <u>Critérios de exclusão:</u> Indivíduos que participaram de ensaios clínicos envolvendo o uso de teriflunomida, DMF, fingolimode, cladribina, mitoxantrona ou natalizumabe.	- Taxa anual de surto; - Proporção de indivíduos livres de surtos; - Proporção de pacientes livres de progressão da doença; - Descontinuação do tratamento.	BOA

RESULTADOS DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA

a) Taxa anualizada de surto (ARR, do inglês *annualized relapse rate*)

Para o desfecho taxa anualizada de surtos, foi realizada uma meta-análise comparando a efetividade do natalizumabe *versus* fingolimode após um período de tratamento de 12 meses. Nessa meta-análise foram incluídos quatro estudos⁹⁶⁻⁹⁹, totalizando 1267 participantes. A ARR representa a incidência média de surtos ajustada por ano. Dessa forma, a intervenção favorecida é aquela que apresenta a menor taxa, ou seja, menor incidência de surto. Na comparação entre natalizumabe e fingolimode, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos após 12 meses de tratamento, com uma diferença média (DM) de surtos de -0,13 [IC95%: - 0,26 – 0,00] $I^2 = 65\%$; $p = 0,05$. A alta heterogeneidade identificada ocorre em função do estudo Koch-Henriksen et al. (2017)⁹⁸, que apresenta diferente sentido do efeito, com alto peso na meta-análise, em função do estreito intervalo de confiança. Retirando esse estudo, a heterogeneidade é anulada [DM = -0,20 (IC95%: -0,32 – -0,09) $I^2 = 0\%$; $p = 0,0006$] e o resultado torna-se significativo estatisticamente, favorecendo o natalizumabe (Figura C).

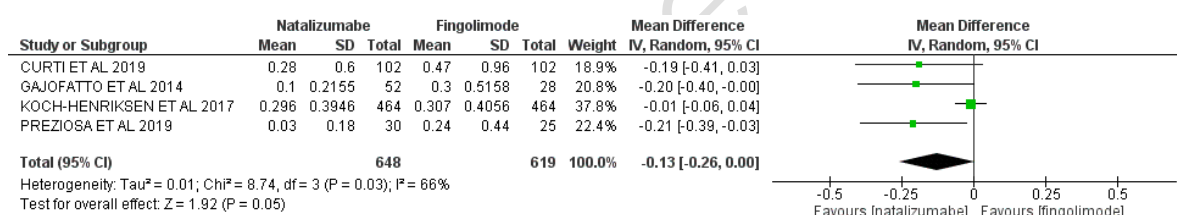


Figura C - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de taxa anualizada de surto em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

A taxa anualizada de surtos após 24 meses de tratamento também foi meta-analisada. Contudo, só foram incluídos dois estudos^{96,99} que avaliaram este desfecho, chegando a uma população total de 259 indivíduos. Igualmente ao que havia sido demonstrado no primeiro ano de tratamento, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes tratados com natalizumabe ou fingolimode [DM = -0,02 (IC95%: -0,20 – 0,17), $p = 0,86$]. Nesta meta-análise, entretanto, os estudos apontaram efeitos em direções opostas, o que conferiu maior heterogeneidade ao resultado encontrado ($I^2 = 75\%$) (Figura D).

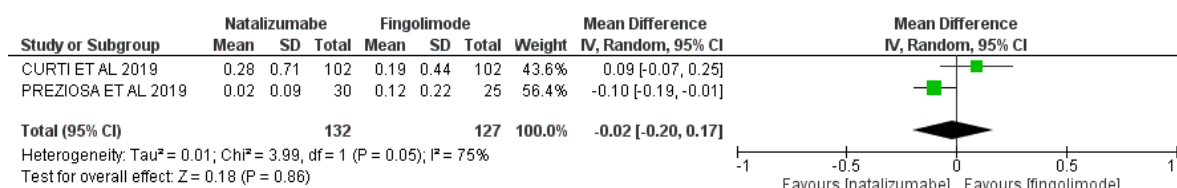


Figura D - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de taxa anualizada de surto em 24 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

b) Ausência de surto

O desfecho ausência de surto após seis meses de tratamento foi analisado, sendo incluídos dois estudos^{99,104} que contaram com 633 participantes. A meta-análise apontou que os pacientes que foram tratados com natalizumabe apresentaram menor chance de ocorrência de surtos do que aqueles que receberam fingolimode [Odds Ratio (OR) = 2,85 (IC95%: 1,19 – 6,81) $I^2 = 13\%$, $p = 0,02$]. Apesar do amplo intervalo de confiança encontrado em Preziosa et al., houve significância estatística no resultado final desta meta-análise (Figura E).

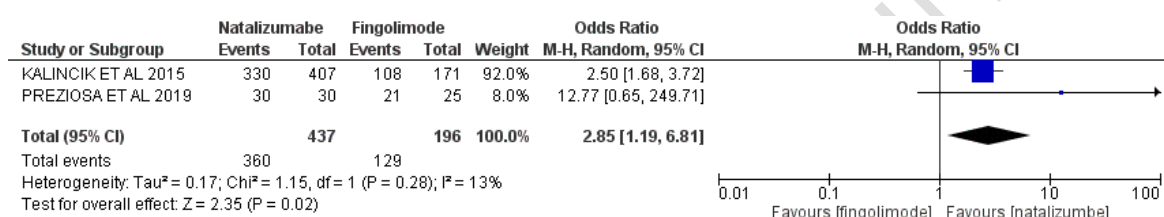


Figura E - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de ausência de surto em seis meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

Da mesma maneira, a ausência de surto após 12 meses de tratamento também foi meta-analisada (9 estudos^{94-97,99-101,103,104}, 2.796 participantes), demonstrando novamente com significância estatística que os indivíduos tratados com natalizumabe têm menores chances de ocorrência de surtos, quando comparados àqueles em uso do fingolimode [OR = 1,69 (IC95%: 1,15 – 2,47) $I^2 = 74\%$, $p = 0,007$]. Contudo, este desfecho apresentou alta heterogeneidade, o que pode ser explicado pela dispersão nos resultados individuais de cada estudo (Figura F).

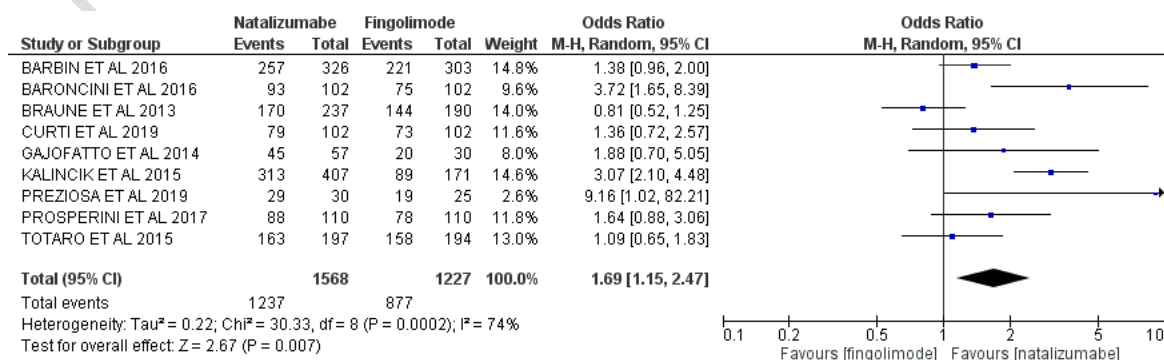


Figura F - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de ausência de surto em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

Também foi realizada uma meta-análise para a ausência de surto após 24 meses de tratamento. Neste desfecho foram incluídos 4 estudos^{94-96,99} que totalizaram 1092 indivíduos. A exemplo dos resultados anteriores, os pacientes tratados com natalizumabe apresentaram menores chances de ocorrência de surto do que aqueles tratados com fingolimode [OR = 2,28 (IC95%: 1,25 – 4,13), $I^2 = 67\%$, $p = 0,007$]. Este resultado foi estatisticamente significante (Figura G).

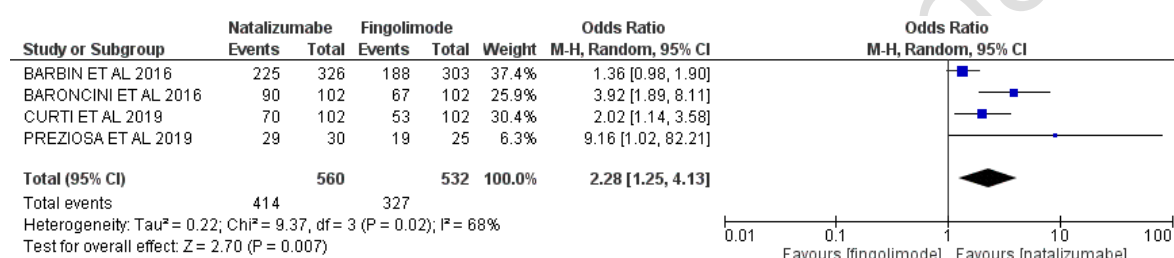


Figura G - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de ausência de surto em 24 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

c) Número de lesões aumentadas no gadolínio

Não foi possível meta-analisar o número de lesões aumentadas no gadolínio após 12 e 24 meses, uma vez que só dois estudos^{96,99} retrataram este desfecho e, em um deles, não foi possível realizar estimativa de efeito, conforme demonstrado nas Figuras H e I.

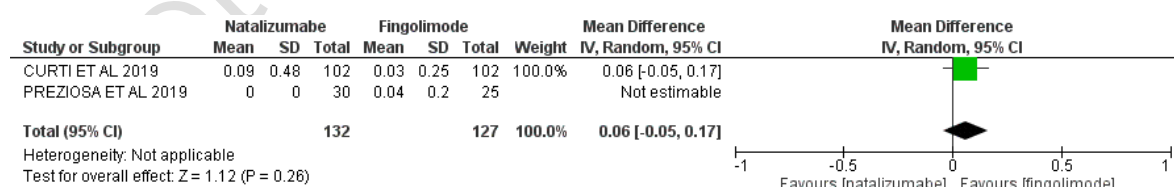


Figura H - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de lesões aumentadas no gadolínio em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

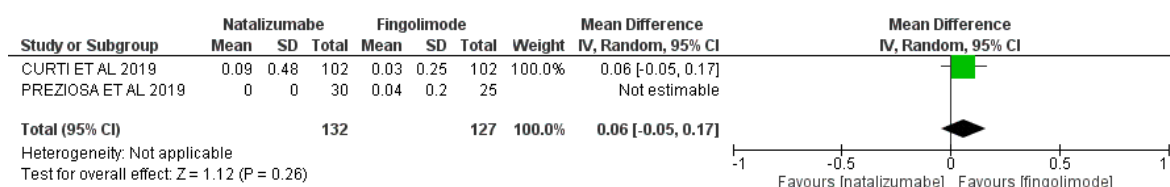


Figura I - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de lesões aumentadas no gadolínio em 24 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

d) Pacientes com lesão aumentada no gadolínio

Para o desfecho número de pacientes com lesão aumentada no gadolínio, foram realizadas duas meta-análises comparando o uso de natalizumabe com o de fingolimode - uma após 12 meses de tratamento e outra após 24 meses. Nos primeiros 12 meses, foram analisados três estudos^{94,97,99} que contemplaram 473 indivíduos. Observou-se menores chances de detecção de lesões realçadas/aumentadas pelo gadolínio no grupo tratado com natalizumabe [OR = 0,17 (IC95%: 0,07 – 0,41) $I^2 = 6\%$, $p < 0,0001$] (Figura J). Apesar do amplo intervalo de confiança de dois estudos incluídos, o resultado final foi estatisticamente significativo. Na análise do desfecho após 24 meses de tratamento foram incluídos dois estudos^{94,99} com 346 indivíduos onde, de maneira similar aos 12 meses, foram demonstradas menores chances de detecção de lesões realçadas/aumentadas pelo gadolínio no grupo tratado com natalizumabe [OR = 0,40 (IC95%: 0,20 – 0,78) $I^2 = 6\%$, $p < 0,0001$] (Figura K).

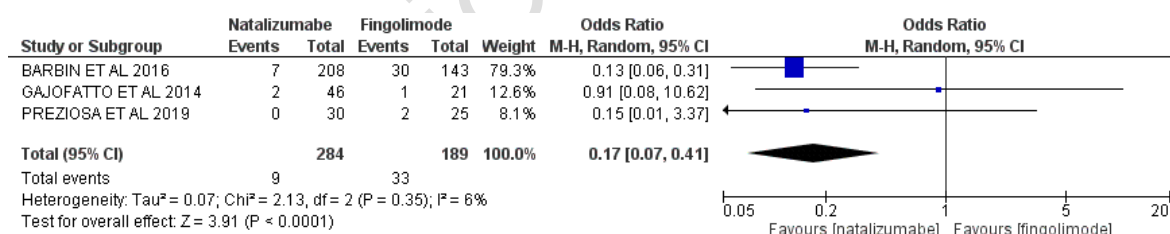


Figura J - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com lesões aumentadas no gadolínio em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

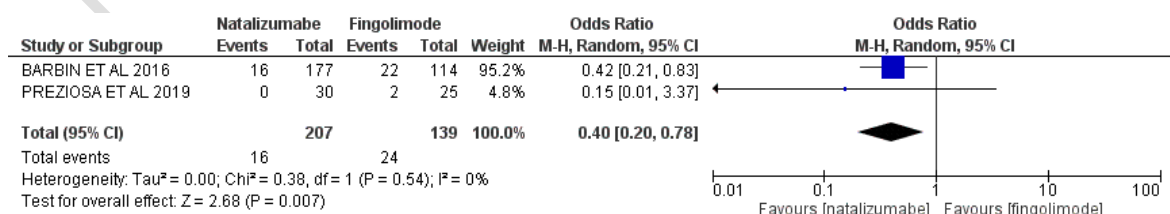


Figura K - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com lesões aumentadas no gadolínio em 24 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

e) Número de lesões novas ou aumentadas em T2

Para o desfecho de número de lesões novas ou aumentadas em T2, foi realizada uma meta-análise para 12 meses e outra para 24 meses de tratamento, ambas abrangendo dois estudos^{96,99} e 259 participantes. Aos 12 meses, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre natalizumabe e fingolimode para a incidência de lesões em T2 [OR= -0,13 (IC95%: -0,39 – 0,13) I^2 = 0%; p=0,32] (Figura L). Já aos 24 meses, a meta-análise favoreceu o natalizumabe, com uma diferença média estatisticamente significativa no número de lesões novas ou aumentadas em T2 [OR= -0,51, (IC95%: -0,86 – -0,17) I^2 = 4%; p=0,003] comparado ao fingolimode (Figura M).

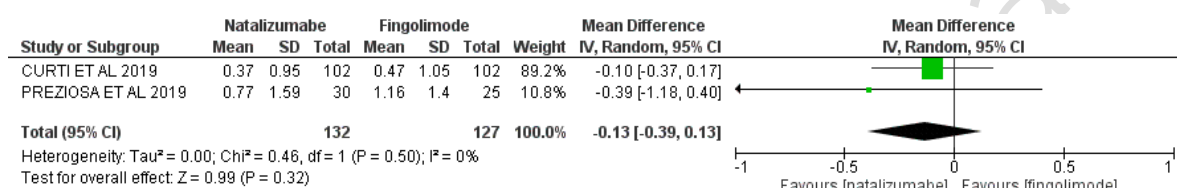


Figura L - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de lesões novas ou aumentadas em T2 em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

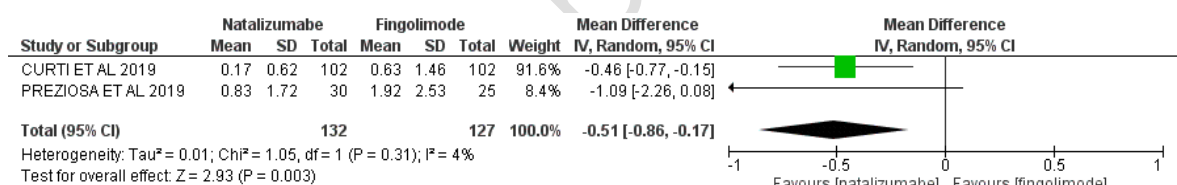


Figura M - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de lesões novas ou aumentadas em T2 em 24 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

f) Pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2

Foram realizadas duas meta-análises para o desfecho de número de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2, uma aos 12 meses (4 estudos^{94,95,97,99}, 672 participantes) e outra aos 24 meses (3 estudos, 259 participantes) de tratamento. Em 12 meses, o natalizumabe apresentou efeito protetor, reduzindo a chance de surgimento de lesões em T2 com significância estatística [OR=0,33 (IC95%: 0,16 – 0,68) I^2 = 54%; p=0,002] (Figura N). A heterogeneidade identificada se deu em função do estudo Baroncini et al., que ao ser retirado resulta em um I^2 de 0%, sem alterar a significância estatística. Os mesmos resultados foram encontrados na meta-análise aos 24 meses de tratamento^{94,95,99}, favorecendo o natalizumabe em comparação ao fingolimode com significância estatística [OR=0,23 (IC95%: 0,07 – 0,79) I^2 = 82%; p=0,02] (Figura O). Da mesma forma

que aos 12 meses, o estudo de Baroncini et al. foi o responsável pela alta heterogeneidade. Uma vez removido esse estudo, o I^2 se igualou a 0.

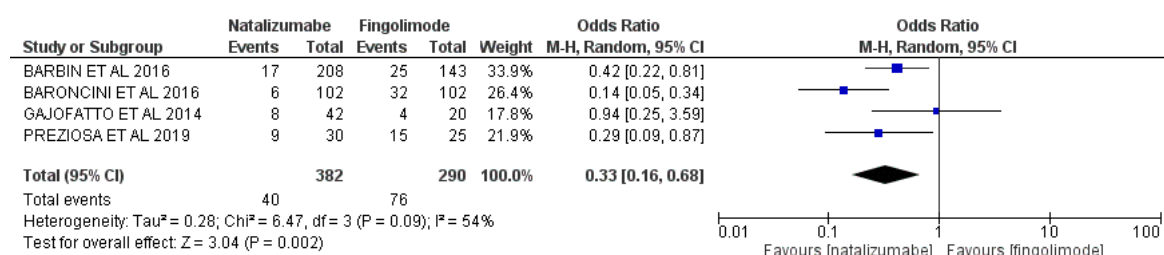


Figura N - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com lesões novas ou aumentadas em T2 em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

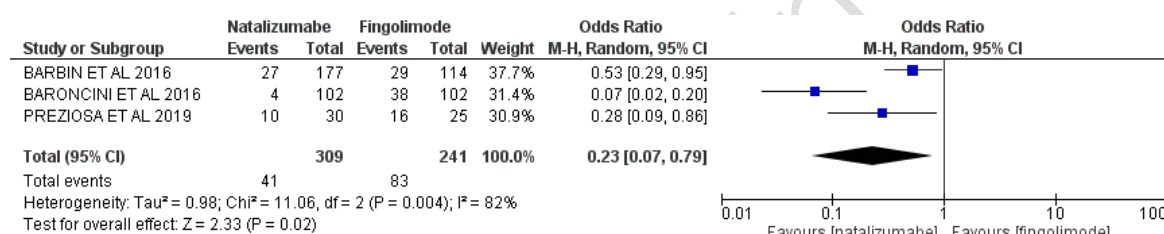


Figura O - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com lesões novas ou aumentadas em T2 em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

g) Ausência de atividade radiológica em 12 meses

Para o desfecho de ausência de atividade radiológica em 12 meses, foram incluídos na meta-análise dois estudos^{100,101} e 611 participantes. O resultado favoreceu o natalizumabe, com significância estatística [OR=2,73 (IC95%: 1,86 – 4,02) $I^2 = 0\%$; $p < 0,00001$], com maior chance de os pacientes não apresentarem atividade radiológica em comparação ao fingolimode (Figura P).

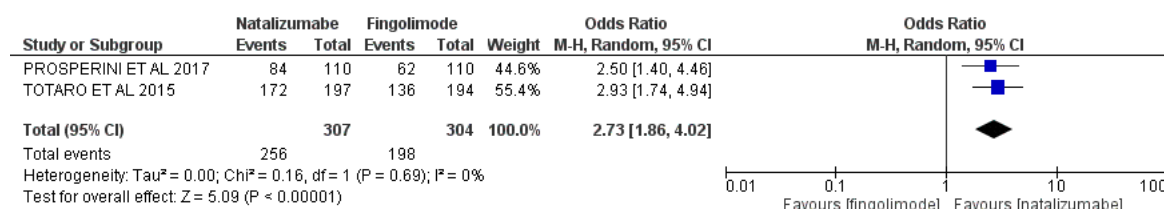


Figura P - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de ausência de atividade radiológica em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

h) Pacientes sem evidência de atividade da doença

A meta-análise do número de pacientes que atingiram o desfecho de ausência de evidência de atividade da doença (NEDA-3, do inglês *No Evidence of Disease Activity*) foi realizada para a comparação entre natalizumabe e fingolimode aos 12 (cinco estudos^{95,96,99-101} e 1.074 participantes) e 24 meses de tratamento (três estudos^{95,96,99} e 463 participantes). O NEDA-3 é um desfecho composto, que considera três parâmetros: ausência de atividade radiológica, ausência de progressão da incapacidade e ausência de surtos. Aos 12 meses, o tratamento com natalizumabe foi estatisticamente favorecido [OR=2,12 (IC95%: 1,59 – 2,84) $I^2 = 20\%$; $p < 0,00001$], aumentando a chance de atingir NEDA-3 em mais de duas vezes em comparação ao fingolimode (Figura Q). A meta-análise de NEDA-3 aos 12 meses também favoreceu o natalizumabe, com significância estatística [OR=3,07 (IC95%: 2,05 – 4,59) $I^2 = 0\%$; $p < 0,00001$], em comparação ao fingolimode (Figura R).

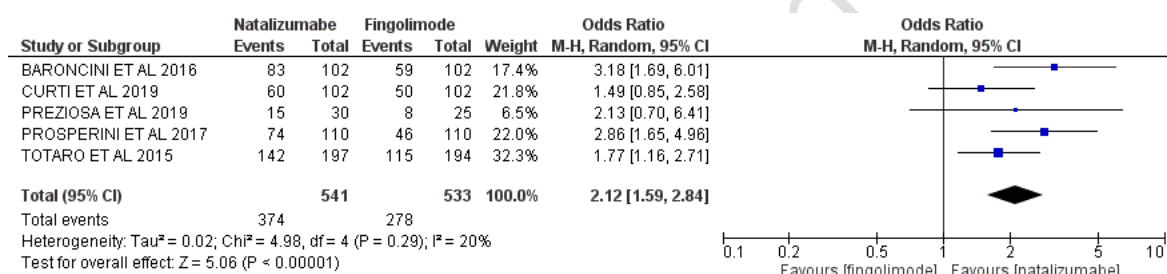


Figura Q - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que atingiram NEDA-3 em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

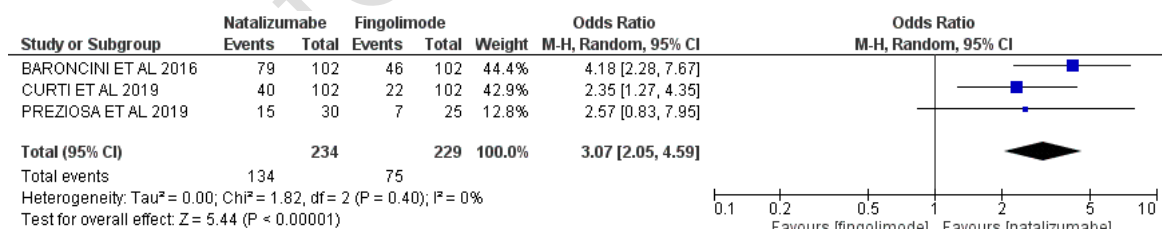


Figura R - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que atingiram NEDA-3 em 24 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

i) Pacientes com melhora do EDSS em 12 meses

A meta-análise do número de pacientes com melhora do EDSS em 12 meses incluiu dois estudos^{94,98} e 1.458 participantes. Não foi identificada diferença entre os tratamentos com natalizumabe e fingolimode para esse desfecho [OR=1,00 (IC95%:

0,81 – 1,25) $I^2 = 0\%$; $p = 0,98$]. Foi identificada, ainda, imprecisão na estimativa de efeito, evidenciada pelos amplos intervalos de confiança dos estudos (Figura S).

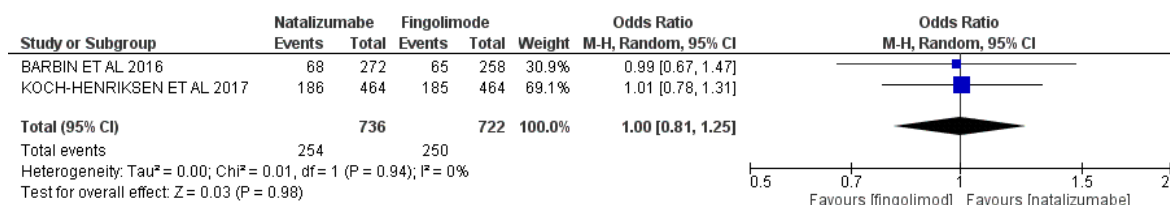


Figura S - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com melhora do EDSS em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

j) Pacientes com estabilização no EDSS em 24 meses

A meta-análise do número de pacientes com estabilização do EDSS em 24 meses incluiu dois^{98,101} estudos e 1.319 participantes. Não foi identificada diferença entre os tratamentos com natalizumabe e fingolimode para esse desfecho [OR=1,10 (IC95%: 0,66 – 1,85) $I^2 = 51\%$; $p = 0,71$]. Muito embora apenas dois estudos tenham sido incluídos nessa meta-análise, uma alta heterogeneidade foi identificada. Provavelmente isso ocorreu em função de os estudos incluídos apresentarem diferentes magnitudes e direções do efeito, além de diferentes amplitudes no intervalo de confiança; impactando tanto na precisão quanto na consistência da estimativa de efeito (Figura T).

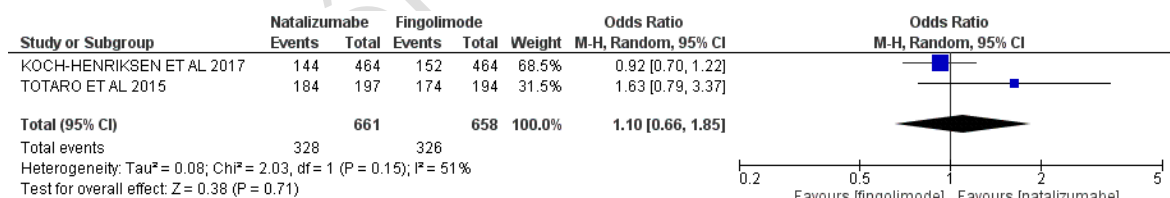


Figura T - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com estabilização do EDSS em 24 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

k) Progressão da incapacidade

O desfecho de progressão da incapacidade foi avaliado aos 12 e 24 meses de tratamento. Para a meta-análise de progressão em 12 meses, foram incluídos seis estudos^{95,96,99,100,103,104} e 1688 participantes. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para esse desfecho [OR=1,05 (IC95%: 0,36 – 1,31) $I^2 = 35\%$; $p = 0,83$] (Figura U). Aos 24 meses^{95,96,99} também não foi identificada diferença estatisticamente significativa na progressão da incapacidade

99

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

entre natalizumabe e fingolimode [OR=0,96 (IC95%: 0,50 – 1,86) I²= 0%; p = 0,90] (Figura V).

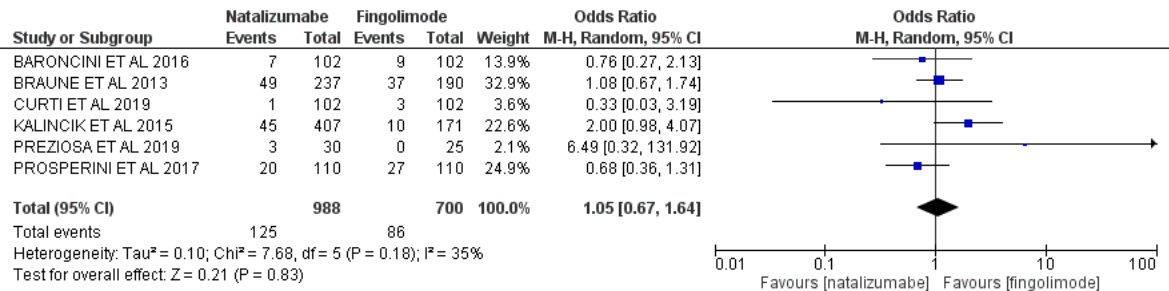


Figura U - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com progressão da incapacidade em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

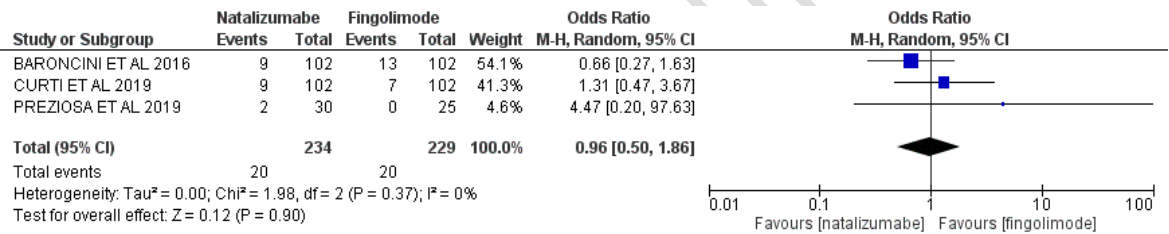


Figura V - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com progressão da incapacidade em 24 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

I) Descontinuação do tratamento em 12 meses

A meta-análise de descontinuação do tratamento em 12 meses incluiu três estudos^{97,102,104} e 2.181 participantes. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre o tratamento com natalizumabe e fingolimode para esse desfecho [OR=0,86 (IC95%: 0,68 a 1,53), I² = 82%, p = 0,68] (Figura X). Cabe ressaltar a alta heterogeneidade identificada, decorrente dos estudos com diferentes magnitudes e direções de efeito, além de ser observada também grande imprecisão na estimativa de efeito.

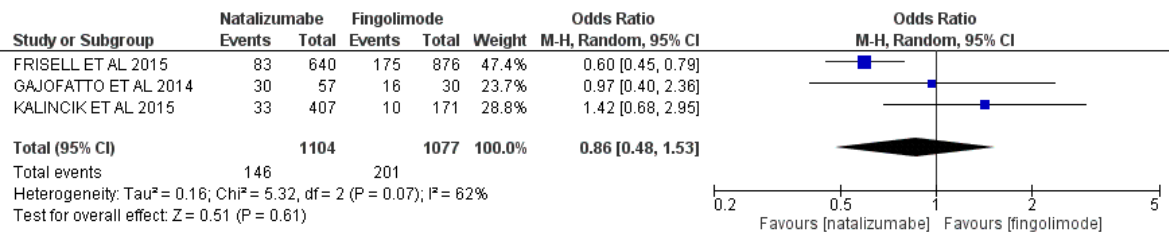


Figura X - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que descontinuaram o tratamento em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos, foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa¹⁰⁵. A maioria dos estudos foi classificada como de qualidade alta segundo os parâmetros avaliados pela ferramenta (Quadro G).

Quadro G - Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa

Parâmetros*	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Qualidade*
Barbin et al., 2016	☆☆☆☆	-	☆☆	BAIXA
Baroncini et al., 2016	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Curti et al., 2019	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Gajofatto et al., 2014	☆☆☆	-	☆☆	BAIXA
Koch-Henriksen et al., 2017	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Preziosa et al., 2019	☆☆☆	☆	☆☆	BOA
Prosperini et al., 2017	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Totaro et al., 2015	☆☆☆	-	☆☆	BAIXA
Frisell et al., 2015	☆☆☆☆	☆	☆☆	BOA
Braune et al., 2013	☆☆☆☆	☆	☆☆	BOA
Kalincik et al., 2015	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA

*Um estudo pode receber no máximo uma estrela para uma das subcategorias de "seleção" e "desfecho" (1 ao 4 e 6 ao 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de "comparabilidade" (item 5).

** Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho; Moderada: 2 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência para os desfechos meta-analisados foi avaliada através do método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)¹⁰⁶. Todos os desfechos avaliados estão descritos abaixo, com as justificativas para rebaixar a qualidade, quando aplicável (Tabela A).

Relatório preliminar

Tabela A. Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (*Summary Of Findings* [SOF] do software GRADEpro)

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Natalizumabe	outros DMDs no SUS	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
ARR em 12 meses												
4	estudo observacional	grave ^a	grave ^{b,c,d}	não grave	muito grave ^{e,f}	nenhum	648	619	-	MD 0.13 menor (0.26 menor para 0)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
ARR em 24 meses												
2	estudo observacional	não grave	muito grave ^{b,g,h}	não grave	muito grave ^{g,i}	nenhum	132	127	-	MD 0.02 menor (0.2 menor para 0.17 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Ausência de surto em 12 meses												
9	estudo observacional	muito grave ^j	muito grave ^{b,g,h}	não grave	grave ^e	nenhum	1237/1568 (78.9%)	877/1227 (71.5%)	OR 1.69 (1.15 para 2.47)	94 mais por 1.000 (de 28 mais para 146 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Ausência de surto em 24 meses												

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Natalizumabe	outros DMDs no SUS	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4	estudo observacional	grave ^a	grave ^{b,h}	não grave	grave ^e	nenhum	414/560 (73.9%)	327/532 (61.5%)	OR 2.28 (1.25 para 4.13)	170 mais por 1.000 (de 51 mais para 254 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Ausência de surto em 6 meses

2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	360/437 (82.4%)	129/196 (65.8%)	OR 2.85 (1.19 para 6.81)	188 mais por 1.000 (de 38 mais para 271 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	---	---------------------	------------

Progressão da incapacidade em 12 meses

6	estudo observacional	não grave	muito grave ^{g,k}	não grave	muito grave ^e	nenhum	125/988 (12.7%)	86/700 (12.3%)	OR 1.05 (0.67 para 1.64)	5 mais por 1.000 (de 37 menos para 64 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	----------------------------	-----------	--------------------------	--------	-----------------	----------------	------------------------------------	---	---------------------	------------

Progressão da incapacidade em 24 meses

3	estudo observacional	não grave	muito grave ^g	não grave	grave ^e	nenhum	20/234 (8.5%)	20/229 (8.7%)	OR 0.96 (0.50 para 1.86)	3 menos por 1.000 (de 42 menos para 64 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	--------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------	---------------	------------------------------------	--	---------------------	------------

Número de novas lesões hiperintensas em T2 em 12 meses

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Natalizumabe	outros DMDs no SUS	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{e,f}	nenhum	132	127	-	MD 0.13 menor (0.39 menor para 0.13 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE

Novas lesões hiperintensas em T2 em 24 meses

2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	132	127	-	MD 0.51 menor (0.86 menor para 0.17 menor)	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	---	---	------------------	----------------

Nº de pacientes com novas lesões em T2 em 12 meses

4	estudo observacional	grave ^a	grave ^{b,h}	não grave	grave ^e	nenhum	40/382 (10.5%)	76/290 (26.2%)	OR 0.33 (0.16 para 0.68)	157 menos por 1.000 (de 208 menos para 68 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	----------------------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	---------------------------------	---	------------------	----------------

Nº de pacientes com novas lesões em T2 em 24 meses

3	estudo observacional	muito grave ^j	muito grave ^{b,h}	não grave	grave ^l	nenhum	41/309 (13.3%)	83/241 (34.4%)	OR 0.23 (0.07 para 0.79)	237 menos por 1.000 (de 309 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	----------------------------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	---------------------------------	---	------------------	----------------

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Natalizumabe	outros DMDs no SUS	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
										para 51 menos)		

Nº de pacientes com lesões aumentadas no gadolínio em 12 meses

3	estudo observacional	muito grave ^j	grave ^h	não grave	muito grave ^e	nenhum	9/284 (3.2%)	33/189 (17.5%)	OR 0.17 (0.07 para 0.41)	140 menos por 1.000 (de 160 menos para 95 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	--------	--------------	----------------	------------------------------------	--	---------------------	------------

Nº de pacientes com lesões aumentadas no gadolínio em 24 meses

2	estudo observacional	muito grave ^j	não grave	não grave	grave ^l	nenhum	16/207 (7.7%)	24/139 (17.3%)	OR 0.40 (0.20 para 0.78)	96 menos por 1.000 (de 133 menos para 33 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	----------------	------------------------------------	---	---------------------	------------

Ausência de atividade radiológica

2	estudo observacional	muito grave ^j	não grave	não grave	não grave	nenhum	256/307 (83.4%)	198/304 (65.1%)	OR 2.73 (1.86 para 4.02)	185 mais por 1.000 (de 125 mais para 231 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	--	---------------------	----------------

Número de pacientes com NEDA-3 em 12 meses

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Natalizumabe	outros DMDs no SUS	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
5	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	374/541 (69.1%)	278/533 (52.2%)	OR 2.12 (1.59 para 2.84)	176 mais por 1.000 (de 113 mais para 234 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Número de pacientes com NEDA-3 em 24 meses

3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	134/234 (57.3%)	75/229 (32.8%)	OR 3.07 (2.05 para 4.59)	272 mais por 1.000 (de 172 mais para 363 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	----------------	------------------------------------	--	---------------------	------------

Descontinuação do tratamento em 12 meses

3	estudo observacional	muito grave ^j	muito grave ^{b,g,h}	não grave	muito grave ^m	nenhum	146/1104 (13.2%)	201/1077 (18.7%)	OR 0.86 (0.48 para 1.53)	22 menos por 1.000 (de 87 menos para 73 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	------------------------------	-----------	--------------------------	--------	------------------	------------------	------------------------------------	---	---------------------	------------

Número de pacientes com melhora do EDSS em 12 meses

2	estudo observacional	muito grave ^j	não grave	não grave	grave ^m	nenhum	254/736 (34.5%)	250/722 (34.6%)	OR 1.00 (0.81 para 1.25)	0 menos por 1.000 (de 46 menos para 52 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	--	---------------------	---------

Número de pacientes com estabilização do EDSS em 24 meses

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Natalizumabe	outros DMDs no SUS	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	estudo observacional	muito grave _j	muito grave _{b,g,h}	não grave	muito grave _m	nenhum	328/661 (49.6%)	326/658 (49.5%)	OR 1.10 (0.66 para 1.85)	24 mais por 1.000 (de 102 menos para 150 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

USO DE MEDICAMENTOS MODIFICADORES DA DOENÇA EM GESTANTES

Evidências de mundo real

Após busca sistemática na literatura, foram incluídos 16 estudos observacionais na análise qualitativa. Destes, seis tratavam-se de estudos sem comparador e, portanto, não foram incluídos nas meta-análises. Foram extraídos os dados dos dez estudos restantes, com realização de meta-análise dos desfechos possíveis. As meta-análises foram feitas em subgrupos, por medicamento. A população exposta foi considerada como aquela que utilizou MMCD durante o primeiro trimestre da gestação. Abaixo estão sumarizadas as características dos estudos incluídos (Quadro H).

Quadro H - Sumarização das características dos estudos observacionais incluídos.

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
Geiss et al., 2018¹⁰⁷ <u>Participantes:</u> Total: 1246 gestações e 1255 lactentes registradas na base de dados Desfecho conhecido: 717 gestações e 725 lactentes Nascidos vivos: 488 gestações e 494 lactentes Desfecho desconhecido/pendente: 91 gestações Perda de acompanhamento: 301 <u>Características dos pacientes na linha de base:</u> Em ambos estudos, mais de 75% dos pacientes	Estudo observacional prospectivo realizado a partir da coleta de dados até fevereiro de 2017 proveniente de base da Novartis, que apresenta diferentes fontes: 1) <i>Gilenya® Pregnancy Exposure Registry</i> - lançado em maio de 2011 para coletar dados prospectivos de segurança materna, fetal e do lactente associados ao uso do fingolimode durante a gestação ou 8 semanas antes da data da última menstruação (DUM); 2) <i>Pregnancy outcomes Intensive Monitoring (PRIM)</i> - instituído em 1o de março de 2014 para coletar prospectivamente informação de pacientes gestantes relatadas para a	<u>Desfecho primário de segurança:</u> Prevalência de malformações congênitas importantes, definidas como defeitos estruturais com importância cirúrgica, médica e cosmética, segundo os protocolos da European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). Prevalência de malformações congênitas menores, que são as que não apresentam consequência médica ou cosmética para a criança. <u>Desfechos secundários de segurança:</u> Medidas de outros desfechos como abortos espontâneos e eletivos, natimortos, mortes neonatais (contadas com nascidos vivos), e nascimentos a	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
foram expostos ao fingolimode dentro de 8 semanas antes ou durante da DUM ou durante o primeiro trimestre. Gilenya® Registry n = 113 Idade na DUM (anos), média ± DP: 31,7 ± 4,6 PRIM n = 674 Idade na DUM (anos), média ± DP: 31,6 ± 5,6	Novartis que não estavam inscritas no programa 1. 3) Outros casos relatados além desses programas, por uma variedade de fontes, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais, programas de vigilância e relatos espontâneos.	termo e pré-termo com ou sem malformações congênitas.	
Coyle et al., 2014¹⁰⁸ <u>Participantes:</u> Total: 99 gestantes Três tiveram perda de acompanhamento. 99 nascimentos (3 gêmeos), incluindo 86 (86.9%) nascidos vivos. <u>Características dos pacientes na linha de base:</u> Idade (média, DP): 30,9 (5,29) Idade (mediana, variação): 31,0 (19–44) 95 gestantes foram expostas ao IFN-1b ainda durante o 1o trimestre e uma gestante durante o terceiro trimestre.	Estudo prospectivo observacional realizado de 2006 a 2011, a partir do registro de mulheres expostas antes da concepção ou durante a gestação (mas antes ou sem anomalias pré-natais no rastreamento neonatal). O seguimento foi realizado do cadastro até o nascimento para a gestante e para os lactentes, do cadastro até a visita pediátrica do 4o mês de vida do lactente. Critérios de elegibilidade definidos: - Mulheres gestantes expostas ao uso IFN-1b a qualquer momento após a DUM ou durante a gestação, mas antes de qualquer rastreamento pré-natal (ultrassom e amniocentese); - Mulheres com exposição similar submetidas a teste pré-natal e sem achados sugestivos de anormalidade fetal;	<u>Desfecho primário de segurança:</u> Taxa de malformações congênitas significativas em lactentes expostos ao IFN-1b durante a gestação, definida a qualquer momento após a DUM. <u>Desfechos secundários de segurança:</u> Prevalência de aborto espontâneo ou desfecho negativo gestacional em mulheres expostas. Prevalência de aborto eletivo, natimorto, gestação ectópica, morte neonatal e morte materna.	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
	Foram excluídas gestantes que já apresentavam achados sugestivos de anormalidades fetais ou que registraram após o parto.		
Herbstritt et al., 2015¹⁰⁹ <u>Participantes:</u> Total: 246 gestantes com EM Expostas ao AG: 151 Não expostas a MMCD: 95 <u>Características dos pacientes na linha de base:</u> Idade na concepção em anos (média, DP): 31,91 (3,71) dos expostos ao AG e 32,20 (4,08) dos não expostos. Valor de p = 0,579.	Estudo observacional prospectivo de gestantes expostas ao AG e de gestantes não expostas a MMCD. As mulheres foram cadastradas no registro alemão de EM e gestação (<i>German Multiple Sclerosis and Pregnancy registry</i>) de 2008 a 2013. Um questionário padronizado foi aplicado durante o período gestacional e a pós-parto. Cadastro foi feito em qualquer momento da gestação. Gestantes foram recrutadas ativamente por clínicos ou enfermeiras ou procuraram os pesquisadores devido a anúncios. O cadastro foi financiado pela indústria, mas os patrocinadores não tiveram envolvimento no delineamento do estudo, na coleta de dados, na análise e na disseminação dos resultados. O registro foi aprovado pelo comitê institucional da universidade Bochum de Ruhr. Todas as mulheres assinaram consentimento informado.	<u>Desfecho primário de segurança:</u> Nascidos vivos com uma ou mais anomalias congênitas. Anomalias congênitas importantes foram consideradas como alterações na organogênese, defeitos estruturais do corpo e/ou de órgão que comprometem a viabilidade e requerem intervenção. Anomalias menores foram definidas como alterações estruturais pequenas que não comprometam a viabilidade e não necessitem ser tratadas. As anomalias congênitas foram classificadas e pontuadas de acordo com os protocolos do EUROCAT (<i>European surveillance of Congenital Anomalies</i> , ou Vigilância Européia das Anomalias Congênitas) pelos teratologistas. <u>Desfechos secundários de segurança:</u> Aborto; morte fetal; morte neonatal precoce; parto pré-termo. Aborto eletivo e gestação ectópica também foram documentados. Peso e comprimento ao nascer dos neonatos foram analisados nos relatórios dos registros dos cuidados gestacional e neonatal.	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
Salminem et al., 2010¹¹⁰ <u>Participantes:</u> 14 gestantes expostas ao AG. 13 nascidos vivos, incluindo um casal de gêmeos e dois abortos espontâneos. Quatro gestantes interromperam o uso do AG até a 20a semana de gestação. Uma usou antes e durante a gestação Nove continuaram o uso desde antes da gestação até o período pós-parto. <u>Características dos pacientes:</u> Pacientes do sexo feminino com surgimento agressivo de EM (acometimento físico tipicamente frequente, relapsos, recuperação incompleta, alto nível de lesão cerebral na RM), em uso de AG e que continuaram durante a gestação. Idade materna média no parto (variação): 31,6 anos (25-41 anos).	Estudo observacional de série de casos prospectivos para relatar a experiência preliminar do uso AG durante a concepção, gestação e período pós-parto. Critérios de elegibilidade definidos: Pacientes acompanhadas em serviço de saúde pública inglês desde 2004 em uso de AG e que engravidaram em seguida foram acompanhadas sistematicamente até o pós-parto.	<u>Desfecho primário de segurança:</u> O principal resultado de interesse foi a taxa de anomalias congênitas e aborto espontâneo. <u>Desfechos secundários de segurança:</u> Complicações da EM, definida pelo número de surtos. Peso ao nascer, idade gestacional no momento do parto. História da EM foi coletada de prontuários clínicos e o resultado foi coletado pela entrevista por telefone realizada por um único entrevistador.	MODERADA
Nguyen et al., 2019¹¹¹ <u>Participantes:</u> Total: 18767 mulheres foram triadas no registro	Estudo de coorte observacional internacional a partir do registro da Base de Dados da EM (com coleta de dados prospectivos por longo tempo em 33 países), criada em 2004.	<u>Desfechos de segurança:</u> Número de nascidos vivos, parto a termo, parto pré-termo (com menos de 37 semanas), abortos espontâneos, aborto induzido, desfechos desconhecidos (não	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
da base de dados da EM inicialmente. 9098 (48%) apresentaram os critérios de elegibilidade, contabilizando um seguimento total de 36043 pacientes-anos. 1178 (13%) mulheres tiveram 1521 gestações registradas, contabilizando um total observado de 7445 de pacientes-ano, incluindo o período pré e pós-gestacional. Das 1521 gestações, 588 não foram expostas a MMCD no ano anterior. 298 descontinuaram MMCD no ano anterior. 635 estavam em uso de MMCD no momento da gestação: • 125 IFN-1a IM • 61 IFN-1b • 164 IFN-1a S.C • 137 GA • 104 Natalizumabe • 17 DMF • 21 Fingolimode • 4 Azatioprina • 2 Rituximabe <u>Características dos pacientes na linha de base:</u> • 2005-2010: 410 mulheres/478 gestações; mediana da	Dois períodos foram escolhidos: 1o de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2010 e 1o de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2016, um período de quase seis anos cada. Critérios de elegibilidade definidos: Os critérios de inclusão compreenderam mulheres com idade de 15–45 anos, prospectivamente inscritas na Base da EM entre 1o de janeiro de 2005 a 5 de outubro de 2016, com o diagnóstico de EM remitente-recorrente (2005 ou 2010 revisado por critério de McDonald). Mulheres que converteram para EM secundária progressiva continuaram na análise. Pacientes com síndrome isolada clínica foram excluídas. Gestações antes de 2005 ou antes do diagnóstico de EM remitente-recorrente também foram excluídas.	relatados, seguimento perdido, mulheres que continuavam gestantes no momento da extração dos dados).	

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
idade em anos (variação): 31,3 (18,6-42,5). Fenótipo da EM na gestação: 96,4% EM remitente-recorrente e 3,6% EM secundária progressiva; mediana da duração da doença (variação): 4,0 (0,1-24,7); EDSS mediana (variação): 1,5 (0-6,5)			
2011-2016: 867 mulheres/1043 gestações; mediana da idade em anos (variação): 31,9 (15,4-43,8). Fenótipo da EM na gestação: 99,5% EM remitente-recorrente e 0,5% EM secundária progressiva; mediana da duração da doença (variação): 5,6 (0,2-22,7); EDSS mediana (variação): 1,5 (0-7,5).			
Fragoso et al., 2013 ¹¹² <u>Participantes:</u> Total: 152 gestações em 132 mulheres com EM. 89 gestantes não expostas aos MMCD durante a gestação. 61 gestações ocorreram com ao menos 8 semanas de exposição: AG (n = 41) IFN-1b (n = 17) Pulsoterapia de imunoglobulina (n=2) Corticóide oral em alta dose (n=1)	Estudo do tipo "coorte histórica", utilizando registro médico de pacientes de quatro países Brasil, Reino Unido, México e Argentina. Critérios de elegibilidade definidos: Pacientes foram incluídos se tivessem ao menos uma gestação com dados completos após a EM ter sido diagnosticada de acordo com o critério de McDonald revisado em 2010 e se pertencessem a um dos seguintes grupos: (1) grupo controle - nenhuma exposição a MMCD por no mínimo três meses antes da gestação; (2) grupo exposto a droga - um mínimo de oito semanas de exposição	<u>Desfechos de segurança:</u> Complicações obstétricas e neonatais; peso ao nascer; altura ao nascer; Apgar; taxas de relapso; progressão da EM pelo EDSS.	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
Características dos pacientes na linha de base: - Idade na gestação: Controle: 28,6 ± 4,6 anos Expostos a droga: 30,3 ± 5,6 anos. - Apresentação clínica da EM Controle: 84 remitente-recorrente, 2 secundária progressiva, 1 primária progressiva Expostos a droga: 52 remitente-recorrente, 4 secundária progressiva.	continua a qualquer MMCD no início da gestação (incluindo o período de maior susceptibilidade aos eventos adversos, da concepção às oito semanas subsequentes).		
Hellwig et al., 2012¹¹³ <u>Participantes:</u> Total: 335 gestantes Não expostas a MMCD: 216 gestantes Em uso de IFN-1b: 78 gestantes Em uso de AG: 41 gestantes. Características dos pacientes na linha de base: Idade média: não expostos 31,01 (± 4,57) anos; IFN-1b 31,03 (± 4,05) anos; AG 31,29 (± 3,42) anos.	Estudo prospectivo de gestantes com EM que faziam parte de base de dados nacional da Alemanha. Foram analisados dados do banco de dados nacional de mulheres com EMRR com gestação ou parto durante os últimos 10 anos. Foram avaliados cada trimestre de gestação e até três meses após o parto através de entrevistas telefônicas ou de consultas clínicas no ambulatório universitário. Todas as informações foram obtidas por entrevistas padronizadas estruturadas.	Desfechos de segurança: - Anormalidades dos neonatos/ alterações congênitas. - Características do neonato (peso, comprimento e idade gestacional no parto). - Taxa de relapso anual (<i>Annualized Relapse Rate - ARR</i>): - durante os três trimestres da gestação e nos primeiros 3 meses após o parto; - comparando-se os grupos que amamentaram exclusivamente, os que não amamentaram exclusivamente e os que não amamentaram.	BOA
Weber et al., 2009¹¹⁴	Estudo observacional de coorte prospectiva realizado com pacientes inscritos em	Nos casos de múltiplas gestações, cada nascido vivo	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<u>Participantes:</u> 1- Grupo comparativo saudável: n=1556; 2- Grupo com EM não exposto ao IFN-1b ou ao AG: n=64; 3- Expostos ao IFN-1b: n=69; 4- Expostos ao AG: n=31. <u>Características dos pacientes na linha de base:</u> Grupo saudável (1): mediana de idade - 31 anos Grupo com EM sem droga (2): mediana de idade - 32 anos Em uso de IFN (3): mediana de idade - 30 anos Em uso de AG (4): mediana de idade - 31 anos	um Serviço de Informação de Teratologia para avaliação de risco de droga, em Berlim, de 1996 a 2007 A informação do acompanhamento foi obtida em questionários estruturados: detalhes de exposição à droga (tempo de gestação, dose e duração), dados demográficos, médicos e história obstétrica materna.	foi incluído individualmente na análise. <u>Desfecho primário de segurança:</u> Taxa de anormalidades congênitas importantes, definidas como anormalidades estruturais de relevância médica, cirúrgica ou cosmética. Todas as anormalidades congênitas foram classificadas de acordo com Merks et al. e Rasmussen, et al. <u>Desfechos secundários de segurança:</u> Taxas de abortos, natimortos, parto prematuro (<37 semanas), idade gestacional no parto, e peso ao nascer.	
Lu et al., 2012¹¹⁵ <u>Participantes:</u> 4855 mulheres nas bases de dados. 553 nascimentos de 406 gestantes. Incluídas: 311 gestantes com EMRR/418 neonatos. 1. 80 neonatos de mães que usaram MMCD, mas interromperam o uso até um mês antes da concepção.	Estudo de análise retrospectiva de duas bases de dados populacionais da mesma província do Canadá. Os dados coletados corresponderam ao período entre abril de 1998 e março de 2009. Os grupos foram divididos entre gestantes com EMRR expostos e não expostos a MMCD. A exposição a dois medicamentos durante a gestação foi analisada: IFN-1b e AG.	<u>Desfechos de segurança:</u> Desfechos da gestação incluíram duração do segundo estágio do trabalho de parto, parto vaginal que necessitou assistência (extração à vácuo e/ou fórceps), e cesariana (emergencial ou eletiva). Cesariana foi analisada apenas entre os partos de primíparas, pois um parto prévio por cesariana aumenta a chance de um próximo parto por cesariana. Desfechos neonatais incluíram peso ao nascer,	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
2. 317 neonatos de mulheres que nunca usaram MMCD. 3. 21 neonatos expostos MMCD no período gestacional (um mês antes da concepção ou durante a gestação). 3.1) 15 neonatos expostos ao Interferon beta. 3.2) 6 neonatos expostos ao AG. Características dos pacientes na linha de base: Comparáveis entre os três grupos (expostos a MMCD, tratados previamente e sem tratamento), exceto pela duração da EM e da disfunção (medido pelo escore EDSS), o qual foi mais baixo no grupo nunca tratado por MMCD (grupo 2) ($p < 0,05$).	Crítérios de elegibilidade: Nascimentos individuais na BC entre 1o de abril de 1988 (quando os bancos de dados registraram pela primeira vez nascimentos de pacientes com EM) e 31 de março de 2009 foram incluídos se a mãe estivesse registrada em uma das quatro clínicas de EM, e tivessem diagnóstico antes do parto de EMRR definida clinicamente com evidência laboratorial (critérios de Poser ou McDonald). Foram excluídos nascimentos não individuais (por exemplo, gêmeos, trigêmeos) devido à tendência de serem pré-termo e/ou baixo peso. Nascimentos de mulheres com EM primária progressiva ou um curso da doença desconhecido/indeterminado foram excluídos; nenhum MMCD tinha sido aprovado para ser utilizado na EM primária progressiva.	idade gestacional, escore de Apgar aos 5 minutos para nascidos vivos apenas. Anomalias congênitas (principais e menores) foram relatadas para nascidos vivos e natimortos.	
Ebrahimi et al., 2015¹¹⁶ <u>Participantes:</u> 1. Gestantes com EM remitente-recorrente expostas ao natalizumabe durante o primeiro trimestre de gestação: n = 101. Neonatos: n = 77. 2. Gestantes do grupo com EM equivalente quanto à doença ao grupo 1, exposto a outra MMCD ou não exposto: n= 78. Neonatos: n = 69.	Estudo prospectivo que visou comparar os desfechos gestacionais em mulheres com EMRR expostas ao natalizumabe durante o início da gestação, com grupos de gestantes com doença equivalente não expostas ao natalizumabe e controles saudáveis. Foram selecionadas gestantes registradas na base de dados de EM em Bochum, na Alemanha, diagnosticadas com EM remitente-recorrente,	Desfechos de segurança: Desfechos da gestação coletados incluíram malformações congênitas, abortos espontâneos, abortos terapêuticos, idade gestacional da perda gestacional, idade gestacional ao nascimento, peso ao nascer, circunferência cefálica, comprimento ao nascer, gênero, e forma de parto. Detalhes da saúde neonatal e das anomalias congênitas foram confirmados pelo	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
3. Gestantes com grupo controle saudável: n=97. Neonatos: n = 92. Características dos pacientes na linha de base: O grupo 2 (com EM equivalente) foi significativamente mais velho comparado ao grupo controle e aos expostos ao natalizumabe ($p < 0.001$). A taxa de exposição ao álcool foi significativamente maior nos controles do que nos grupos com EM e nos expostos ($p = 0.003$). Não houve diferenças entre os grupos quanto à idade gestacional do recrutamento, IMC antes da gestação, tabagismo, ou história obstétrica.	recrutadas entre 2006 e 2013. Para o acompanhamento, gestantes realizaram entrevistas a cada três meses em consultas ambulatoriais universitárias em Bochum ou por telefone. As mulheres foram acompanhadas até seis meses após o parto. Todos os dados relatados pelas gestantes foram coletados a partir de questionários padronizados. A exposição foi definida como tratamento com natalizumabe a partir de oito semanas antes da data da última menstruação em diante.	médico da criança por carta de comunicação.	
Karlsson et al., 2014¹¹⁷ <u>Participantes:</u> Total: 89 gestações de mulheres com relapso de EM foram relatadas pelo programa clínico de fingolimode em gestante. Grupo do tratamento com fingolimode: 74 gestantes. Todas as gestações prévias das mulheres deste grupo não foram expostas ao fingolimode.	Estudo prospectivo que objetivou relatar os resultados de nove ensaios clínicos fase II, III e IV realizados em pacientes com surto da EM durante o desenvolvimento do programa de fingolimode na EM. Todos os estudos tiveram extensões opcionais em que as pacientes receberam fingolimode. Foi desenvolvido um programa para avaliar os desfechos das gestações que ocorreram durante a realização desses ensaios clínicos, com exposição ao fingolimode durante	<u>Desfechos de segurança:</u> Nascidos vivos (com ou sem alterações congênitas, como acrania e curvatura pósterio-medial unilateral da tíbia), abortos espontâneos e abortos eletivos (devido à tetralogia de Fallot, morte intrauterina, gestação ectópica/tubária, gestação não desenvolvendo de acordo com o padronizado).	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
8 não receberam fingolimode durante o período uterino e 66 receberam fingolimode no período uterino. Grupo placebo: 11 gestantes. Características dos pacientes na linha de base: O total de exposição ao fingolimode para mulheres até 50 anos de idade foi aproximadamente 7702 pacientes-ano, com 25% (n=1116/4444) das pacientes tratadas por três anos ou mais. Em contraste, a exposição ao placebo e interferon beta-1a foi de aproximadamente 733 (n=437) e 210 (n=211) pacientes-ano, respectivamente.	período uterino até 31 de outubro de 2011. A exposição ao fingolimode durante o período uterino foi definida como tratamento com fingolimode no momento da concepção ou em até seis semanas antes da concepção. Critérios de elegibilidade: Critérios de inclusão para entrada em todos os estudos de fingolimode na EM consistiram em mulheres com teste de gravidez negativo antes da entrada no estudo, que tiveram que usar duas formas de contracepção efetiva durante o tratamento por 3 meses após a descontinuação do medicamento do estudo. No entanto, os investigadores foram solicitados para informarem eventuais gestações que ocorressem durante os estudos, apesar dos requerimentos do protocolo dos ensaios clínicos. A data da concepção foi estimada como duas semanas após a data da última menstruação.		
Fragoso et al., 2013¹¹⁸ <u>Participantes:</u> 152 gestações (132 mulheres)	Estudo observacional retrospectivo cujos dados foram coletados de registros médicos, de quatro países (Brasil, México, Argentina e Reino Unido).	<u>Desfechos analisados:</u> Os desfechos analisados incluíram: idade em que os sintomas de EM começaram, idade	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
Grupo exposto aos MMCD: 61 gestações Grupo controle: 89 gestações	Os dados foram coletados por meio de um questionário enviado aos médicos dispostos a participar do estudo. Critérios de elegibilidade definidos: 1. pacientes com pelo menos uma gravidez e com dados completos após o diagnóstico de EM, de acordo com o Critérios McDonald 2010; 2. para integrar o grupo controle a paciente não deveria ser exposta a nenhum MMCD por no mínimo três meses antes da gravidez; 3. para integrar o grupo de exposição a paciente deveria ter no mínimo oito semanas de exposição contínua a qualquer MMCD no início da gravidez.	gestacional, número de gravidezes antes do diagnóstico da EM, número de gestações após o diagnóstico de EM, complicações obstétricas, complicações neonatais, taxas de recidiva anterior, durante e após a gravidez, e pontuação média do EDSS.	
Boskovic et al, 2005 ¹¹⁹ <u>Participantes:</u> Total: 46 participantes 1. Mulheres expostas a IFN na gravidez: 16 participantes 2. Mulheres que interromperam a IFN ou o Copaxone antes da concepção: 12 participantes 3. Pessoas que telefonavam para a linha de apoio: 18 participantes	Trata-se de uma coorte cujas participantes do estudo foram selecionadas dentre as mulheres do Programa Motherisk, um serviço de informações e aconselhamento sobre teratógenos no Hospital for Sick Children, em Toronto. Critérios de elegibilidade definidos: • mulheres que usaram a IFN-1b na gravidez; • mulheres que interromperam a IFN ou o Copaxone antes da concepção; • controles saudáveis.	<u>Desfechos analisados:</u> Os desfechos analisados incluíram: número de abortos espontâneos, número de mortes fetais, número de malformações graves, número de nascimentos prematuros, número de fumantes, número de mães que relataram ingestão de álcool, idade no momento da gestação, peso antes da gravidez, ganho de peso na gravidez, idade gestacional no momento da ligação telefônica, peso da criança	MODERADA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
		ao nascer e idade gestacional.	

RESULTADOS DE SEGURANÇA

Betainterferona 1b vs. não expostos

a) Morte fetal

Para o desfecho de morte fetal, apesar de três estudos reportarem resultado, não foi possível estimar o efeito nos grupos exposto vs. não exposto (**Figura W**). Avaliando os resultados reportados nos estudos individuais, identifica-se que nos estudos de Fragoso et al.^{112,118} não houve incidência de morte fetal em nenhum dos grupos avaliados. Já o estudo de Boskovic et al.¹¹⁹ reporta maior risco de incidência do desfecho no grupo exposto, sem significância estatística [OR = 2,87 (IC95%: 0,11 – 74,28) p = 0,53].

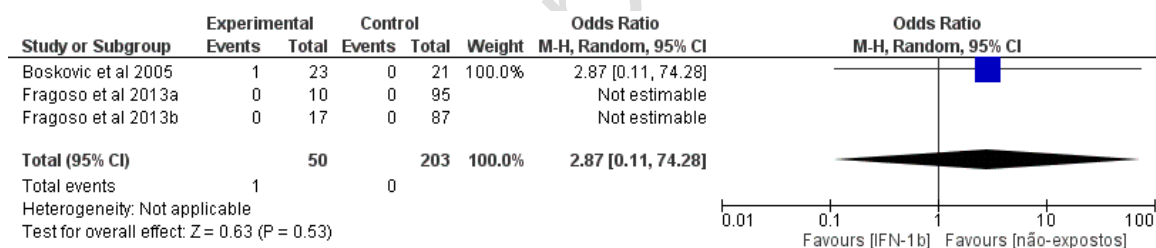


Figura W - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de morte fetal para a comparação IFN-1b vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

b) Aborto espontâneo

Para o desfecho de incidência de aborto espontâneo, foram incluídos cinco estudos^{112,114,117-119} (349 participantes). A meta-análise favoreceu o grupo não exposto à IFN-1b [OR = 2,58 (IC95%: 1,07 – 6,24) I² = 0%, p = 0,03], com menor risco de aborto espontâneo em comparação às gestantes expostas ao medicamento (**Figura Y**).

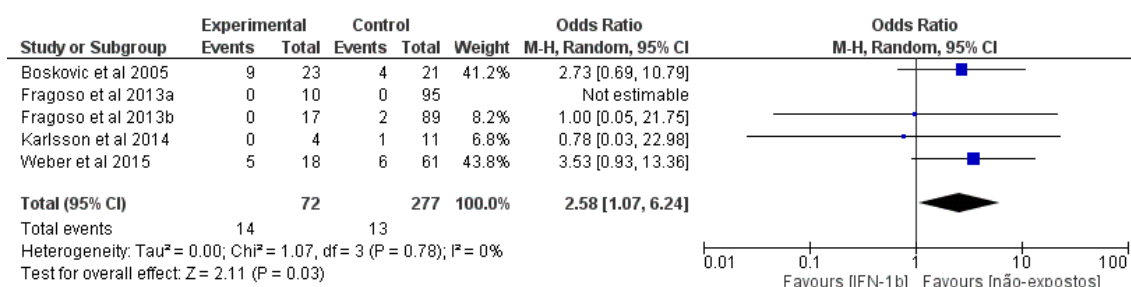


Figura Y - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de aborto espontâneo para a comparação IFN-1b vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

c) Aborto induzido

A meta-análise do desfecho de número de abortos induzidos incluiu dois estudos^{114,117} (306 participantes). Muito embora quatro estudos^{112,114,117,118} tenham reportado esse desfecho, apenas dois contribuíram para a estimativa de efeito, uma vez que não foi possível estimar o OR para os estudos de Fragoso et al.^{112,118}. O resultado obtido na meta-análise não favoreceu nenhum dos dois grupos [OR = 1,00 (IC95%: 0,07 – 13,49)] $I^2 = 67\%$, $p = 1,00$, uma vez que os estudos incluídos apresentaram sentidos de efeito divergentes, justificando também a alta heterogeneidade identificada (**Figura Z**).

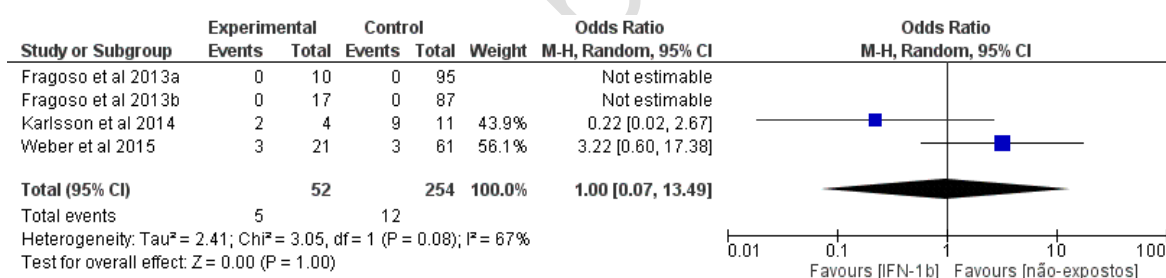


Figura Z - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de aborto induzido para a comparação IFN-1b vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

d) Anomalias congênitas ou malformações

Para o desfecho de anomalias congênitas (dois estudos^{114,119}, 236 participantes), a meta-análise não demonstrou diferença entre expostos e não expostos ao IFN-1b na incidência de malformações [OR = 1,18 (IC95%: 0,22 – 6,19)] $I^2 = 0\%$, $p = 0,84$ (**Figura A1**). Nesse caso também, embora quatro estudos tenham reportado o desfecho, apenas dois contribuíram para a estimativa de efeito, uma vez que nos estudos de Fragoso et al.¹¹⁸ e Karlsson et al.¹¹⁷ não foi relatado evento em nenhum dos grupos comparados.

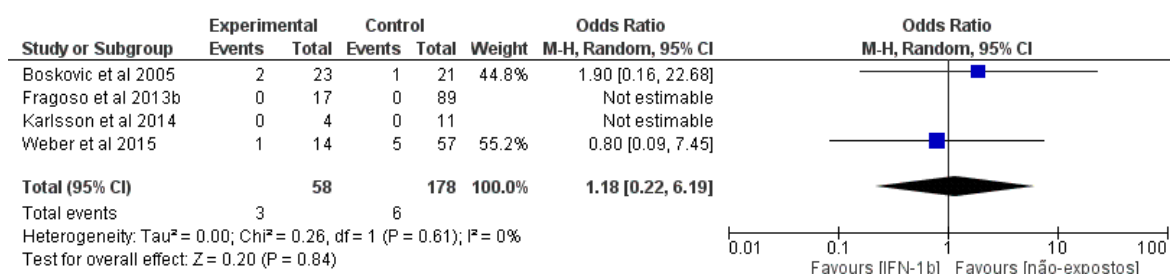


Figura A1 - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de incidência de anomalias congênitas ou malformações para a comparação IFN-1b vs. não expostos
Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

e) Nascimentos prematuros

Para o desfecho de nascimentos prematuros (quatro estudos^{112,114,118,119}, 323 participantes), não houve diferença estatisticamente significativa na meta-análise entre expostos e não expostos à IFN-1b durante a gestação [OR = 1,39 (IC95%: 0,33 – 5,75)] $I^2 = 39\%$, $p = 0,65$] (**Figura A2**). Além de heterogeneidade moderada, a meta-análise apresentou imprecisão e inconsistência na estimativa de efeito para a incidência de prematuridade.

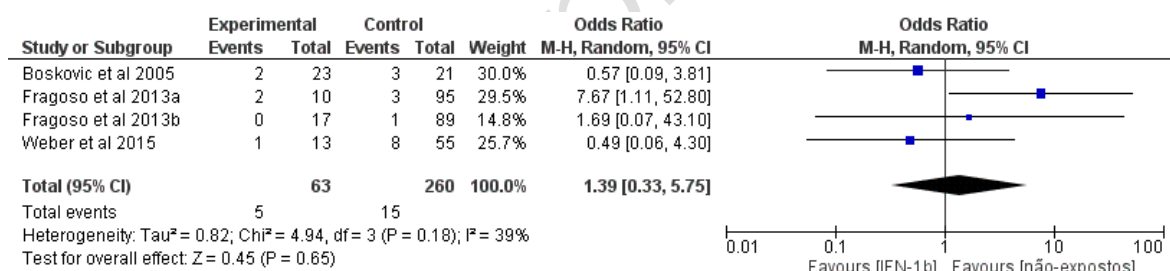


Figura A2 - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de nascimentos prematuros para a comparação IFN-1b vs. não expostos
Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

f) Nascidos vivos

Não foi possível meta-analisar o desfecho de número de nascidos vivos. Apesar de dois estudos^{112,114} reportarem esse dado, apenas em um foi estimado o efeito do uso de IFN-1b para esse desfecho (**Figura A3**), já que em Fragoso et al.¹¹² o número de eventos foi igual ao total de indivíduos de cada grupo. Dessa forma, embora nesse estudo não tenha sido identificada diferença entre expostos e não expostos, o estudo de Weber et al.¹¹⁴ evidencia maior incidência de nascidos vivos entre os não-expostos, comparado às mulheres que usaram IFN-1b durante a gestação [OR = 0,25 (IC95%: 0,07 – 0,82) $p = 0,02$], com significância estatística.

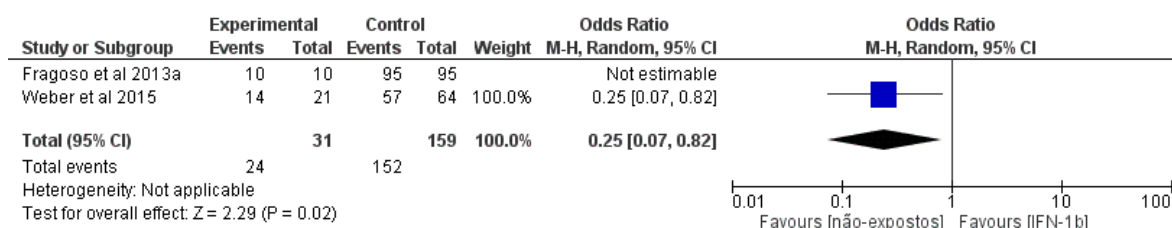


Figura A3 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de nascidos vivos para a comparação IFN-1b vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

Glatirâmer vs. não expostos

a) Morte fetal

Para o desfecho de morte fetal, não foi possível realizar a meta-análise da comparação entre expostos e não expostos ao AG. Dos dois estudos^{112,118} que reportavam esse desfecho, apenas em Fragoso et al.¹¹⁸ o OR pôde ser estimado, uma vez que no outro estudo não foram relatados eventos nem entre expostos, nem entre não-expostos. Mesmo quando avaliado individualmente, Fragoso et al.¹¹⁸ não identificou diferença entre os grupos na incidência de morte fetal [OR = 6,63 (IC95%: 0,26 – 166,27) $p = 0,25$] (**Figura A4**).

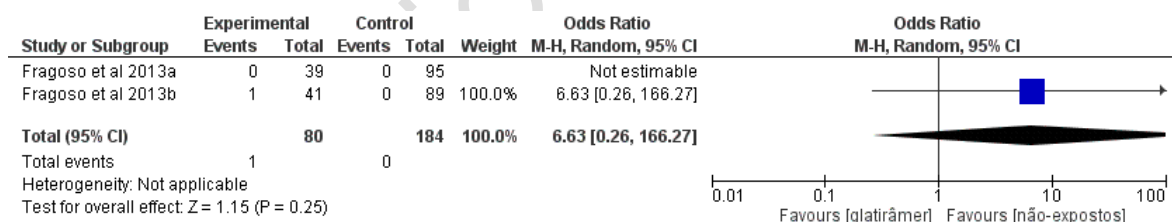


Figura A4 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de morte fetal para a comparação AG vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

b) Aborto espontâneo

Para o desfecho de incidência de aborto espontâneo, foram incluídos três estudos^{109,114,118} (493 participantes). A meta-análise não demonstrou diferença entre os expostos e não expostos ao AG para esse desfecho [OR = 1,25 (IC95%: 0,54 – 2,85) $I^2 = 0\%$, $p = 0,60$] (**Figura A5**). Não foi possível estimar o efeito relatado para esse desfecho em um dos estudos de Fragoso et al.¹¹² e, portanto, esse trabalho não contribuiu para a estimativa final da meta-análise.

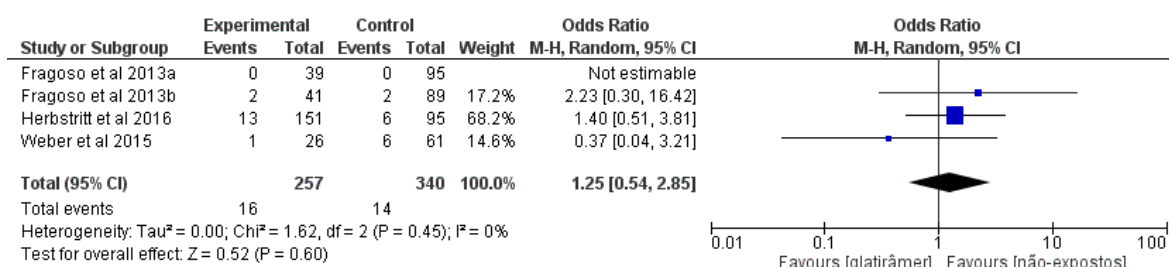


Figura A5 - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de incidência de aborto espontâneo para a comparação AG vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

c) Aborto induzido

A meta-análise do desfecho de casos de aborto induzido abrangeu dois estudos^{114,118} e 195 participantes. O estudo de Fragoso et al 2013.¹¹² não contribui para a estimativa de efeito, uma vez que não foram relatados eventos em nenhum dos grupos. O resultado da meta-análise favoreceu os não-expostos ao AG, com significância estatística [OR = 5,19 (IC95%: 1,36 – 19,88) $I^2 = 0\%$, $p = 0,02$], demonstrando menor incidência de abortos induzidos entre não-expostos quando comparados aos que utilizaram o medicamento (**Figura A6**).

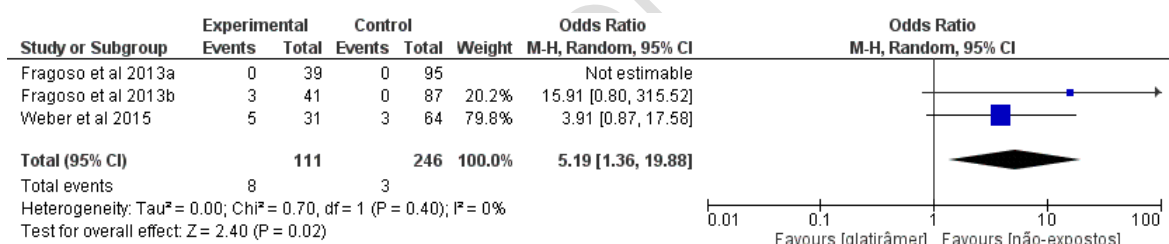


Figura A6 - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de casos de aborto induzido para a comparação AG vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

d) Anomalias congênitas ou malformações

Para o desfecho de incidência de anomalias congênitas foram incluídos cinco estudos^{109,113–115,118} (1.039 participantes). A meta-análise não demonstrou diferença entre expostos e não expostos para esse desfecho [OR = 0,84 (IC95%: 0,35 – 2,01) $I^2 = 6\%$, $p = 0,70$], não favorecendo, portanto, nenhum grupo (**Figura A7**). Ressalta-se, entretanto, que embora a heterogeneidade estatística tenha se mostrado baixa, existem divergências na magnitude e sentido do efeito. Além disso, podemos identificar alta imprecisão na estimativa de efeito, evidenciada pelos amplos intervalos de confiança dos estudos incluídos, que reduzem a certeza da estimativa.

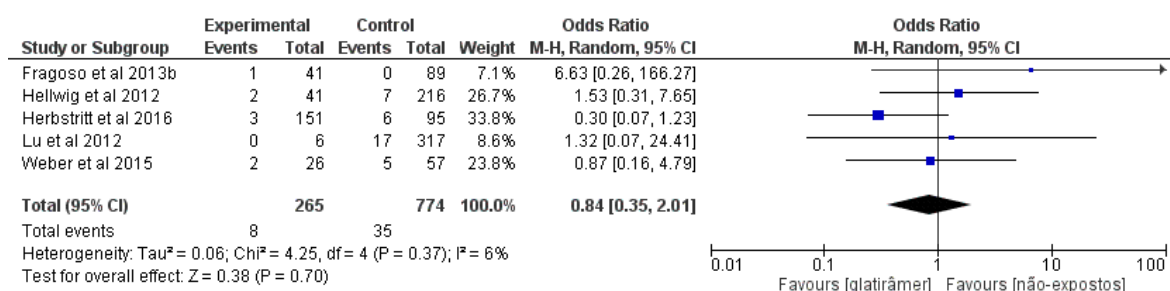


Figura A7 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de incidência de anomalias congênitas para a comparação AG vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

e) Nascimento prematuro

Foram incluídos quatro estudos^{109,112,114,118} e 590 participantes na meta-análise da incidência de nascimentos prematuros entre expostos e não-expostos ao AG. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos [OR = 0,57 (IC95%: 0,27 – 1,17) I² = 0%, p = 0,13]. Muito embora o estudo de Herbstritt et al.¹⁰⁹ apresente o maior peso para a estimativa de efeito, com maior representatividade amostral, magnitude de efeito e menor intervalo de confiança, a imprecisão dos demais estudos impactou fortemente no resultado da meta-análise (**Figura A8**).

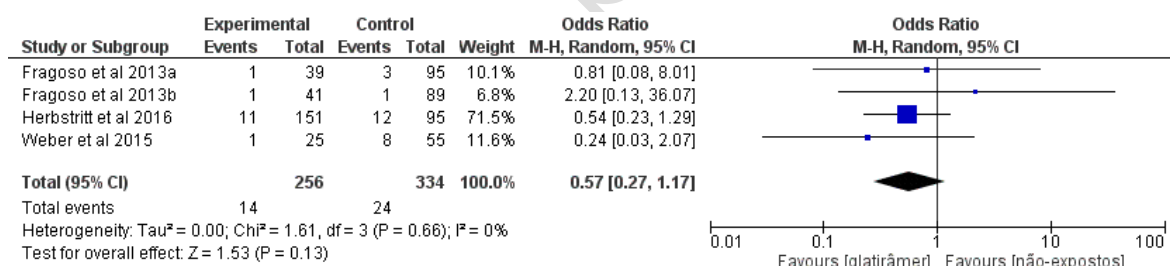


Figura A8 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de nascimentos prematuros para a comparação AG vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

f) Nascidos vivos

Para o desfecho de nascidos vivos, foram incluídos dois estudos^{109,114} (326 participantes) para a comparação entre expostos e não-expostos ao AG, uma vez que não foi possível estimar o efeito nos estudos de Fragoso et al.¹¹² e Hellwig et al.¹¹³. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa no número de nascidos vivos entre expostos e não-expostos ao AG [OR = 0,63 (IC95%: 0,30 – 1,32) I² = 0%, p = 0,22] (**Figura A9**).

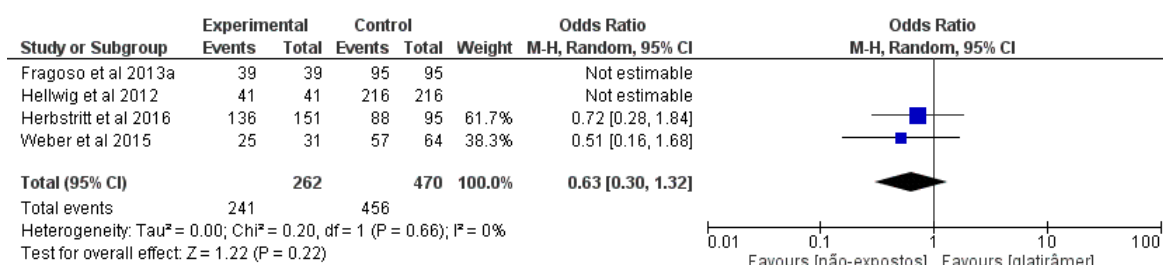


Figura A9 - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de nascidos vivos para a comparação AG vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

Natalizumabe vs. outros MMCD

a) Aborto espontâneo

A meta-análise da incidência de aborto espontâneo entre mulheres expostas ao natalizumabe *versus* expostas a outros MMCD incluiu 2 estudos^{111,116} e 709 participantes. Não foi identificada diferença na chance de ocorrência de aborto espontâneo entre as duas exposições (natalizumabe e outros MMCD) [OR = 1,09 (IC95%: 0,54 – 2,21) I² = 40%, p = 0,80] (**Figura A10**). A heterogeneidade estatística foi moderada, principalmente em função dos estudos incluídos apresentarem diferentes sentidos da estimativa de efeito, diminuindo a certeza no resultado.

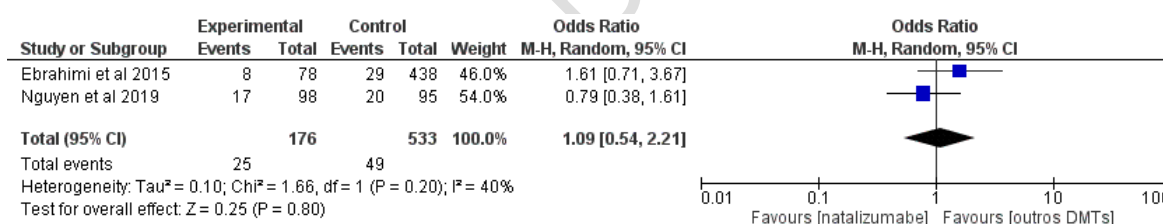


Figura A10 - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de incidência de aborto espontâneo para a comparação natalizumabe vs. outros MMCD

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

b) Aborto induzido

Assim como para o desfecho de aborto espontâneo, a meta-análise de casos de aborto induzido^{111,116} não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre expostos ao natalizumabe e expostos a outros MMCD [OR = 1,61 (IC95%: 0,30 – 8,59) I² = 82%, p = 0,58] (**Figura A11**). Foi identificada elevada heterogeneidade na meta-análise, uma vez que os estudos incluídos apresentavam diferentes sentidos na estimativa de efeito; além de haver também importante imprecisão no resultado, evidenciada pelo amplo intervalo de confiança da estimativa de efeito e pela pouca sobreposição entre os intervalos de confiança dos estudos individuais.

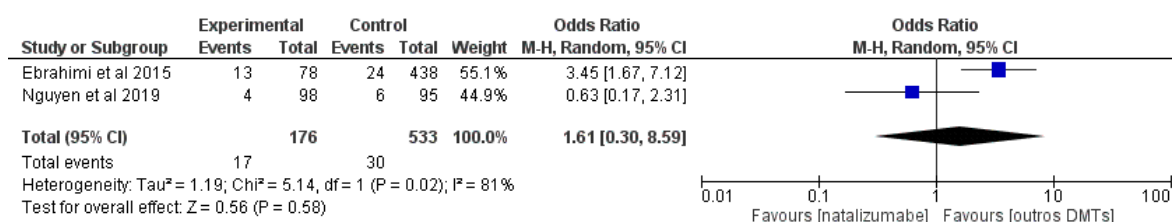


Figura A11 - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de abortos induzidos para a comparação natalizumabe vs. outros MMCD. Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

Nascimento prematuro

A meta-análise da incidência de nascimentos prematuros incluiu dois estudos^{111,116} e 659 participantes. Não foi identificada diferença na chance de ocorrência de prematuridade entre os filhos de mães expostas ao natalizumabe *versus* expostas a outros MMCD [OR = 0,82 (IC95%: 0,41 – 1,63) $I^2 = 32\%$, $p = 0,57$] (**Figura A12**). A heterogeneidade estatística para essa meta-análise foi moderada, em função de os estudos apresentarem diferentes sentidos e magnitudes na estimativa de efeito.

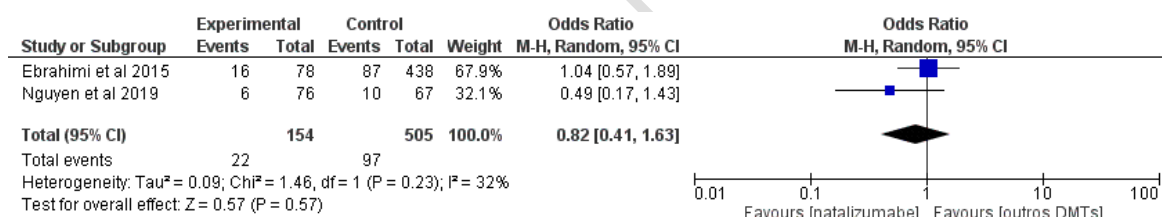


Figura A12 - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de nascimentos prematuros para a comparação natalizumabe vs. outros MMCD.

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

Qualquer medicamento modificador do curso da doença vs. não expostos

a) Morte fetal

Dos três estudos selecionados que reportavam o desfecho de morte fetal entre mães expostas a algum MMCD *versus* não-expostas, apenas dois^{118,119} (187 participantes) foram incluídos na meta-análise. O estudo de Frago et al.¹¹² não contribuiu para a estimativa de efeito, pois não foram relatados eventos em nenhum dos grupos avaliados. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa na incidência de morte fetal entre expostos e não-expostos aos MMCDs [OR = 3,80 (IC95%: 0,39 – 37,52) $I^2 = 0\%$, $p = 0,25$] (**Figura A13**). Cabe ressaltar, entretanto, que há

importante imprecisão na estimativa de efeito, que pode reduzir a certeza no resultado encontrado.

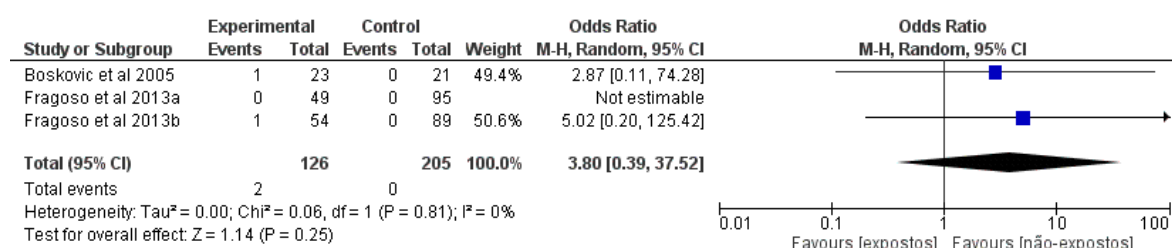


Figura A13 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de morte fetal para a comparação uso de MMCD vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

b) Aborto espontâneo

Para o desfecho de incidência de aborto espontâneo, foram incluídos 6 estudos^{109,114,116-119} (820 participantes). O estudo de Fragoso et al.¹¹², apesar de reportar o desfecho, não contribui para a estimativa de efeito por não relatar evento em nenhum dos grupos. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre mães expostas e não-expostas aos MMCDs na chance de ocorrência de aborto espontâneo [OR = 1,17 (IC95%: 0,74 – 1,87) $I^2 = 0\%$, $p = 0,50$] (**Figura A14**).

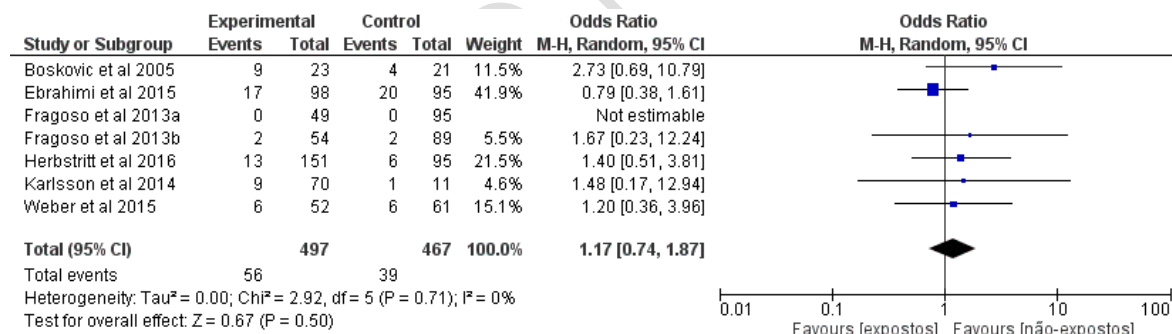


Figura A14 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de incidência de aborto espontâneo para a comparação uso de MMCD vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

c) Aborto induzido

A meta-análise do desfecho de casos de aborto induzido entre mães expostas e não-expostas aos MMCDs abrangeu quatro estudos^{114,116-118} e 528 participantes. Assim como no desfecho de aborto espontâneo, o estudo de Fragoso et al.¹¹², apesar de reportar o desfecho, não contribui para a estimativa de efeito por não relatar evento em nenhum dos grupos. Não foi identificada diferença estatisticamente

significante na incidência de abortos induzidos entre os grupos [OR = 1,10 (IC95%: 0,20 – 6,03) $I^2 = 76\%$, $p = 0,91$] (**Figura A15**). A alta heterogeneidade estatística identificada pode ser atribuída à divergência no sentido das estimativas de efeito dos estudos individuais. Além de heterogeneidade, ressalta-se também imprecisão nos resultados, evidenciada tanto pelos amplos intervalos de confiança nas estimativas individuais, quanto pela pouca sobreposição entre os ICs dos estudos.

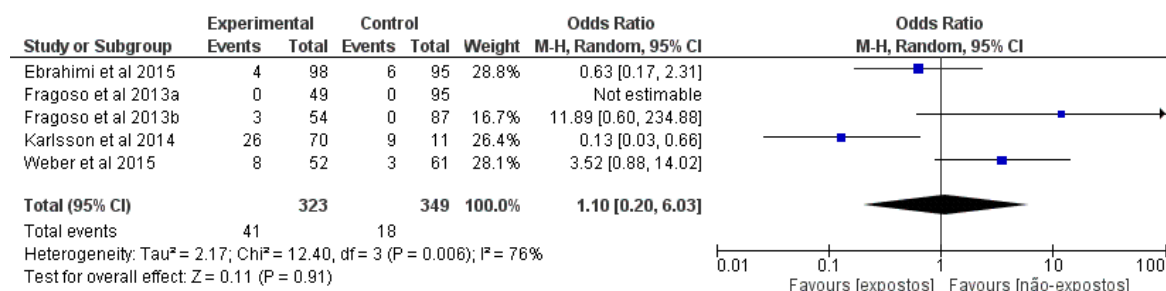


Figura A15 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de casos de aborto induzido para a comparação uso de MMCD vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

d) Anomalias congênitas ou malformações

Para o desfecho de incidência de anomalias congênitas nos filhos de mães expostas aos MMCDs foram incluídos oito estudos^{109,113-119} e 1.364 participantes na meta-análise. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa na chance de ocorrência de malformações entre expostos e não-expostos aos MMCDs [OR = 0,82 (IC95%: 0,42 – 1,60) $I^2 = 0\%$, $p = 0,57$] (**Figura A16**). É importante, entretanto, destacar que existe imprecisão na estimativa de efeito, com amplos intervalos de confiança e estudos com diferentes magnitudes e sentidos do efeito.

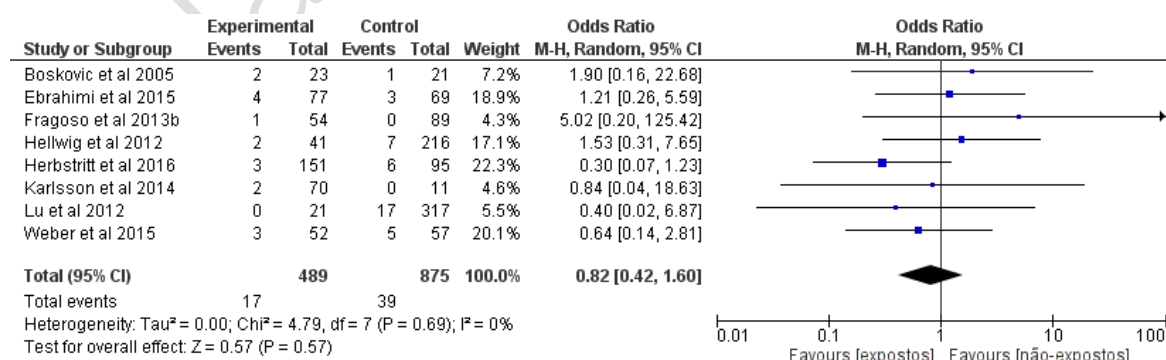


Figura A16 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de incidência de anomalias congênitas para a comparação uso de MMCD vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

e) Nascimento prematuro

A meta-análise do desfecho de nascimentos prematuros em mães expostas aos MMCDs incluiu 6^{109,112,114,116,118,119} estudos e 825 participantes. O resultado encontrado não favorece nenhum dos dois grupos avaliados, com um intervalo de confiança limitrofe para a significância estatística [OR = 0,58 (IC95%: 0,34 – 1,00) I² = 0%, p = 0,05] (**Figura A17**).

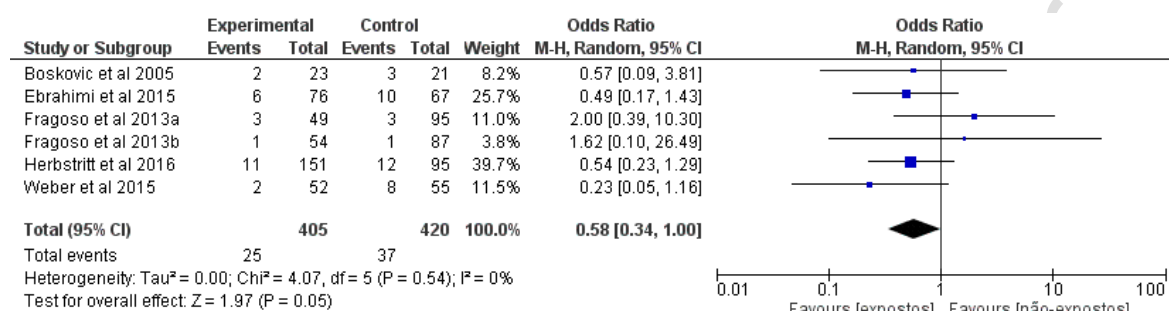


Figura A17 - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de nascimentos prematuros para a comparação AG vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

f) Nascidos vivos

A meta-análise do desfecho de nascidos vivos entre mães expostas aos MMCDs incluiu três estudos^{109,114,116} e 555 participantes. Os estudos de Fragoso et al.¹¹² e Hellwig et al.¹¹³ não contribuíram para a estimativa de efeito, pois não relataram evento nem no grupo exposto, nem no não-exposto aos MMCDs. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa no número de nascidos vivos entre expostos e não-expostos aos MMCDs [OR = 0,77 (IC95%: 0,36 – 1,67) I² = 59%, p = 0,51] (**Figura A18**). A alta heterogeneidade estatística pode ser justificada pelas diferenças entre os estudos incluídos, tanto no sentido quanto na magnitude de efeito. Há, também, pouca sobreposição entre os intervalos de confiança dos estudos individuais.

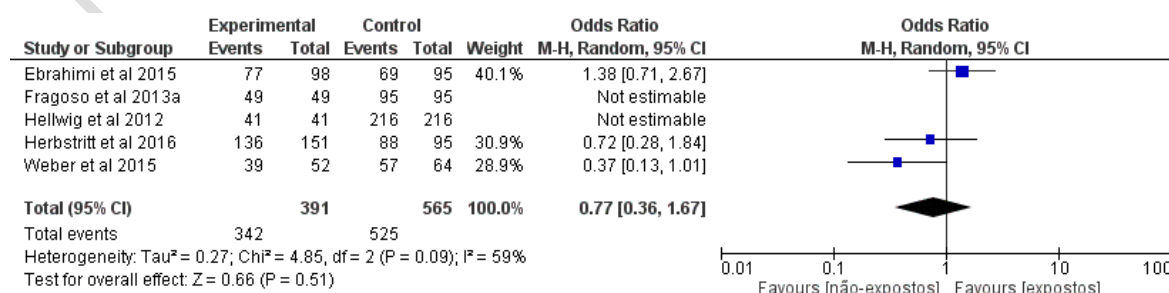


Figura A18 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de nascidos vivos para a comparação AG vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade dos estudos encontra-se resumida no Quadro I.

Quadro I - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Parâmetros*	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Qualidade**
Geiss et al, 2018 ¹⁰⁷	☆☆☆	☆☆	☆☆	BOA
Coyle et al, 2014 ¹⁰⁸	☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Herbsttrittet al, 2015 ¹⁰⁹	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Salminem et al, 2010 ¹¹⁰	☆☆	☆	☆☆	MODERADA
Nguyen et al, 2019 ¹¹¹	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Fragoso et al, 2013a ¹¹²	☆☆☆	☆☆	☆☆	BOA
Hellwig et al, 2012 ¹¹³	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Weber et al, 2009 ¹¹⁴	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Lu et al, 2012 ¹¹⁵	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Ebrahimi et al, 2015 ¹¹⁶	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Karlsson et al, 2014 ¹¹⁷	☆☆☆	☆☆	☆☆	BOA
Fragoso et al, 2013 ¹¹⁸	☆☆☆	☆☆	☆☆	BOA

Parâmetros*	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Qualidade**
Boskovic et al, 2005 ¹¹⁹	☆☆	☆☆	☆☆	MODERADA

*Um estudo pode receber no máximo uma estrela para uma das subcategorias de "seleção" e "desfecho" (1 ao a e 6 ao 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de "comparabilidade" (item 5).

** Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho; Moderada: 2 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho.

Relatório preliminar

4. REFERÊNCIAS

1. HAUSER, S. L.; GOODIN, D. *Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes*. In: BRAUNWALD, E. et al. *Medicina Interna de Harisson*. 18. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. (2013).
2. COMINI-FROTA et al. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the neuroimmunology scientific department of the Brazilian academy of Neurology. *Arq. Neuropsiquiatr.* **75**, 57–65 (2017).
3. GAJOFATTO, A; BENEDETTI, M. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J. Clin. Cases* **3**, 545 (2015).
4. ANNIBALI et al. IFN- β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. *Cytokine Growth Factor Rev.* **26**, 221–228 (2015).
5. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). *Atlas da Esclerose Múltipla*. (2013).
6. OLIVEIRA, E. & SOUZA, N. Esclerose Múltipla. *Rev. Neurociências* **6**, 114–118 (1998).
7. PEREIRA et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **4**, 572–579 (2015).
8. NETTER, F. H; ROYDEN, J. (Ed.). *Esclerose Múltipla e Outros Transtornos Autoimunes do sistema Nervoso Central*. in In: NETTER, H. et al. *Coleção Netter de Ilustrações Médicas: Sistema Nervoso - Cérebro -Parte I. 2. ed.* Rio de Janeiro: Elsevier. 247–272 (2014).
9. MACHADO et al. *Recomendações Esclerose Múltipla*. São Paulo: Omnifarma (2012).
10. BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla*. Brasília: Diário Oficial da União. (2015).
11. BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas*. Brasília. (2016).
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência Tecnologia E Insumos Estratégicos. Departamento De Ciência E Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizado*. vol. 80 (2012).
13. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. *NICE Clin. Guidel.* 28 (2014).
14. SCHÜNEMANN et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. (2019).
15. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org. (2019).
16. MCDONALD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.* **50**, 121–127 (2001).
17. POLMAN et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* **69**, 292–302 (2011).
18. POLMAN et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria". *Am. Neurol. Assoc.* **58**, 7 (2005).

19. Thompson, A. J. *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* **17**, 162–173 (2018).
20. KURTZKE, J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* **Nov;33**, 1444–52. (1983).
21. LUBLIN, FD; REINGOLD, S. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* **84**, 963 (1996).
22. LUBLIN *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurol. Am. Acad. Neurol.* **83**, (2014).
23. COSTELLO *et al.* *THE USE OF DISEASE-MODIFYING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS: Principles and Current Evidence. A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition.* (2019).
24. MARQUES *et al.* Brazilian consensus for the treatment of multiple sclerosis: Brazilian academy of neurology and brazilian committee on treatment and research in multiple sclerosis. *Arq. Neuropsiquiatr.* **76**, 539–554 (2018).
25. TABANSKY *et al.* Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol. Res.* **63**, 58–69 (2015).
26. KALINCIK, T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology* **44**, 199–214 (2015).
27. CORTESE *et al.* Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **76**, 294–300 (2011).
28. KNUTH *et al.* Interferons Transcriptionally Up-Regulate MLKL Expression in Cancer Cells. *Neoplasia (United States)* **21**, 74–81 (2019).
29. REDER, A; FENG, X. How type I interferons work in multiple sclerosis and other diseases: Some unexpected mechanisms. *J. Interf. Cytokine Res.* **34**, 589–599 (2014).
30. ZADEH *et al.* Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 2. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* **11**, 105–114 (2019).
31. CCATES (Centro Colaborador do SUS). Boletim Esclerose Múltipla. Volume 6. (2016).
32. TEVA Pharmaceuticals LTDA. COPAXONE (acetato de glatirâmer)®. (2014).
33. BRASIL. Ministério da Saúde. *Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação: Acetato de Glatirâmer 40 mg no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente.* http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Glatiramer_EMRR.pdf (2018).
34. PROD'HOMME, T; SAMVIL, S. The evolving mechanisms of action of glatiramer acetate. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **9**, (2019).
35. HONG *et al.* Induction of CD4+CD25+ regulatory T cells by copolymer-I through activation of transcription factor Foxp3. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 6449–6454 (2005).
36. JEE *et al.* CD4+CD25+ regulatory T cells contribute to the therapeutic effects of glatiramer acetate in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin. Immunol.* **125**, 34–42 (2007).
37. TRAUB *et al.* Dimethyl fumarate impairs differentiated B cells and fosters central nervous system integrity in treatment of multiple sclerosis. *Brain Pathol.* **29**, 640–657 (2019).

38. HAAS et al. Glatiramer acetate improves regulatory T-cell function by expansion of naive CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺CD31⁺ T-cells in patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* **216**, 113–117 (2009).
39. WEBER et al. Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease. *Nat. Med.* **13**, 935–943 (2007).
40. AHARONI et al. Glatiramer acetate reduces Th-17 inflammation and induces regulatory T-cells in the CNS of mice with relapsing-remitting or chronic EAE. *J. Neuroimmunol.* **225**, 100–111 (2010).
41. SCOTT, L. Teriflunomide: A Review in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs* **79**, 875–886 (2019).
42. KLOTZ et al. Teriflunomide treatment for multiple sclerosis modulates T cell mitochondrial respiration with affinity-dependent effects. *Sci. Transl. Med.* **11**, (2019).
43. GENZYME A Sanofi Company. *AUBAGIO® teriflunomida*. (2016).
44. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Teriflunomida para primeira linha de tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente. Brasília -. (2017).
45. SPENCER et al. Reduction of CD8 + T lymphocytes in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol. Neuroimmunol. NeuroInflammation* **2**, e76 (2015).
46. MICHELL-ROBINSON et al. Effects of fumarates on circulating and CNS myeloid cells in multiple sclerosis. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **3**, 27–41 (2016).
47. SCHULZE-TOPPHOFF et al. Dimethyl fumarate treatment induces adaptive and innate immune modulation independent of Nrf2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **113**, 4777–4782 (2016).
48. KORNBERG et al. Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity. *Nature* **453**, 449–453 (2018).
49. LINKER et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* **134**, 678–692 (2011).
50. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TECFIDERATM fumarato de dimetila. (2015).
51. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Fumarato de dimetila no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer. 1–99 (2017).
52. VOLPI et al. Preclinical discovery and development of fingolimod for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin. Drug Discov.* **14**, 1199–1212 (2019).
53. NOVARTIS Biociências LTDA. GILENYA® cloridrato de fingolimode. (2015).
54. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer. (2017).
55. ENGELHARDT, B; KAPPOS, L. Natalizumab: Targeting α 4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener. Dis.* **5**, 16–22 (2007).
56. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TYSABRI® natalizumabe. (2018).
57. IANNETA et al. Dynamic changes of MMP-9 plasma levels correlate with JCV

- reactivation and immune activation in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Sci. Rep.* **9**, 1–9 (2019).
58. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. AVONEX® betainterferona 1a (publicada em 29/09/2022).
59. MERCK S.A. Rebif® betainterferona-1a recombinante. 1–12 (29/04/2021).
60. BAYER S.A. Betaferon® betainterferona 1b. (2016).
61. ASPEN Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. IMURAN® azatioprina. 1–8 (2014).
62. WYETH. SOLU-MEDROL® succinato sódico de metilprednisolona. 1–6 (2018).
63. JACOBS et al. Intramuscular Interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **343**, 898–904 (2000).
64. COMI et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: A randomised study. *Lancet* **357**, 1576–1582 (2001).
65. COMI et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **374**, 1503–1511 (2009).
66. COMI et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* **11**, 33–41 (2012).
67. KAPPOS et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* **67**, 1242–1249 (2006).
68. MILLER et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13 977–86 Publ. doi:10.1016/S1474-4422(14)70191-7.
69. ZIEMSEN et al. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **4**, 460–469 (2015).
70. BANWELL et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* **66**, 472–476 (2006).
71. TENENBAUM, SN; SEGURA, M. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. 511–514 (2006).
72. GHEZZI et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: The Italian experience. *Neurol. Sci.* **30**, 193–199 (2009).
73. ALROUGHANI et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology* **90**, e840–e846 (2018).
74. CONFAVREUX et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **339**, 285–291 (1998).
75. LORENZI, AR; FORD, H. Multiple sclerosis and pregnancy. *Neurol. Pregnancy Clin. Manag.* 214–221 (2012) doi:10.1201/b14988.
76. FINKELSZTEIN et al. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* **118**, 790–797 (2011).
77. Bio-Manguinhos. Betainterferona 1a Bio-Manguinhos Solução Injetável 22 mcg ou 44 mcg. 1–19 (2020).
78. CAI et al. Pretreatment data is highly predictive of liver chemistry signals in

- clinical trials. *Drug Des. Devel. Ther.* **6**, 359–369 (2012).
79. ANDRADE et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J. Hepatol.* **70**, 1222–1261 (2019).
80. ANNUNZIATA et al. Early synthesis and correlation of serum anti-thyroid antibodies with clinical parameters in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **168**, 32–36 (1999).
81. COLES et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. **354**, 1691–1695 (1999).
82. DURELLI et al. Thyroid function and autoimmunity during interferon β -1b treatment: A multicenter prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**, 3525–3532 (2001).
83. KARNI, A; ABRAMSKY, O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* **53**, 883–885 (1999).
84. SEYFERT et al. Multiple sclerosis and other immunologic diseases. *Acta Neurol. Scand.* **81**, 37–42 (1990).
85. WALTHER, EU; HOHFELD, R. Multiple sclerosis: Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* **53**, 1622–1627 (1999).
86. BAYAS, A; RIECKMANN, P. Managing the adverse effects of interferon- β therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf.* **22**, 149–159 (2000).
87. MOSES, H; BRANDES, D. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr. Med. Res. Opin.* **24**, 2679–2690 (2008).
88. LINKER, R; HAGHIKIA, A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther. Adv. Chronic Dis.* **7**, 198–207 (2016).
89. COHEN et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **362**, 402–415 (2010).
90. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Natalizumabe 300mg (Tysabri®) para Esclerose Múltipla Remitente Recorrente em segunda linha de tratamento. (2013).
91. Sormani, M. P. *et al.* Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* **19**, 605–612 (2013).
92. Huisman, E. *et al.* Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* **7**, 1–10 (2017).
93. Shea, B. J. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non- randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* (2017).
94. Barbin et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology* **87**, 1066 (2016).
95. Baroncini, D. *et al.* Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult. Scler.* **22**, 1315–1326 (2016).
96. Curti, E. *et al.* The real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. An Italian multicentre study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **33**, 146–152 (2019).
97. Gajofatto, A., Bianchi, M. R., Deotto, L. & Benedetti, M. D. Are natalizumab and

- fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study. *Eur. Neurol.* **72**, 173–180 (2014).
98. Koch-Henriksen, N., Magyari, M., Sellebjerg, F. & Soelberg Sørensen, P. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Mult. Scler.* **23**, 234–241 (2017).
 99. Preziosa, P. *et al.* Effects of Natalizumab and Fingolimod on Clinical, Cognitive, and Magnetic Resonance Imaging Measures in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* (2019) doi:10.1007/s13311-019-00781-w.
 100. Prosperini, L. *et al.* Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* **264**, 284–294 (2017).
 101. Totaro *et al.* Efficacy of Natalizumab and Fingolimod in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis in Real World Clinical Setting. *J. Neurol. Neurophysiol.* **06**, (2015).
 102. Frisell, T. *et al.* Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* **22**, 85–93 (2016).
 103. Braune, S., Lang, M. & Bergmann, A. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. *J. Neurol.* **260**, 2981–2985 (2013).
 104. Kalincik, T. *et al.* Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **77**, 425–435 (2015).
 105. Wells, G. *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis [manuals and scales]. (2008).
 106. Guyatt, G. H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **336**, (2008).
 107. Geissbühler *et al.* Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord* **11**, 1–9 (2018).
 108. Coyle, P. K. *et al.* Final results from the Betaseron (interferon β -1b) Pregnancy Registry: A prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open* **4**, 1–8 (2014).
 109. Herbstritt, S. *et al.* Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult. Scler.* **22**, 810–816 (2015).
 110. Salminen, H. J., Leggett, H. & Boggild, M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: Preliminary safety and birth outcomes. *J. Neurol.* **257**, 2020–2023 (2010).
 111. Nguyen, A. L. *et al.* Incidence of pregnancy and disease-modifying therapy exposure trends in women with multiple sclerosis: A contemporary cohort study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **28**, 235–243 (2019).
 112. Fragoso, Y. D. *et al.* Long-term effects of exposure to disease-modifying drugs in the offspring of mothers with multiple sclerosis: A retrospective chart review. *CNS Drugs* **27**, 955–961 (2013).
 113. Hellwig, K., Haghikia, A., Rockhoff, M. & Gold, R. Multiple sclerosis and pregnancy: Experience from a nationwide database in Germany. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **5**, 247–253 (2012).
 114. Weber-Schoendorfer, C. & Schaefer, C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: A prospective observational study. *Mult. Scler.* **15**,

- 1037–1042 (2009).
115. Lu et al. Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Mult. Scler. J.* **18**, 460–467 (2012).
116. Ebrahimi, N. *et al.* Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult. Scler. J.* **21**, 198–205 (2015).
117. Karlsson, G. *et al.* Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* **82**, 674–680 (2014).
118. Fragoso, Y. D. *et al.* The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **115**, 154–159 (2013).
119. Boskovic, R., Wide, R., Wolpin, J., Bauer, D. J. & Koren, G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: A longitudinal cohort. *Neurology* **65**, 807–811 (2005).

Relatório preliminar

APÊNDICE 3

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PCDT

Número do Relatório	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporadas ou alterado o uso (ampliação e restrição) no SUS	Não incorporadas ao SUS
XX/2024	Incorporação no SUS do medicamento cladribina oral para alta atividade da doença	Cladribina oral para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa [Relatório Técnico nº 855/2023 e Portaria SECTICS/MS nº 62/2023]	Não possui
839/2023	Alteração na bula das betainterferonas e inclusão do rastreio de tuberculose latente	Não possui	Ofatumumabe em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença para o tratamento da esclerose múltipla recorrente [Relatório Técnico nº 747/2022 e Portaria SCTIE/MS nº 58/2022]
			Cladribina oral no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa [Relatório Técnico nº 748/2022 e Portaria SCTIE/MS nº 66/2022]
680/2022	Incorporação no SUS do medicamento alentuzumabe para alta atividade da doença	Alentuzumabe para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente com características comparáveis aos critérios de tratamento com natalizumabe conforme o estabelecido no PCDT [Relatório Técnico nº 609/2021 e Portaria SCTIE/MS nº 15/2021]	Não possui
582/2021	Atualização de todo o conteúdo do PCDT, com destaque para a incorporação no SUS do	Fumarato de dimetila para tratamento de primeira linha da esclerose múltipla remitente recorrente [Relatório Técnico nº	Ocrelizumabe para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) como alternativa ou contraindicação ao natalizumabe

Número do Relatório	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporadas ou alterado o uso (ampliação e restrição) no SUS	Não incorporadas ao SUS
	medicamento fumarato de dimetila e para a ampliação de uso do medicamento natalizumabe para alta atividade da doença	505/2019 e Portaria SCTIE/MS nº 65/2019]	[Relatório Técnico nº 561/2020 e Portaria SCTIE/MS nº 41/2020]
		Natalizumabe no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente com alta atividade de doença [Relatório Técnico nº 569/2020 e Portaria SCTIE/MS nº 49/2020]	-
455/2019	Atualização de todo o conteúdo do PCDT, com destaque para a incorporação no SUS do medicamento acetato de glatirâmer	Acetato de Glatirâmer 40mg no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente [Relatório Técnico nº 418/2018 e Portaria SCTIE/MS nº 90/2018]	Ocrelizumabe para tratamento da esclerose múltipla primariamente [Relatório Técnico nº 446/2019 e Portaria SCTIE nº 21/2019]
			Ocrelizumabe para o tratamento de formas recorrentes de Esclerose Múltipla [Relatório Técnico nº 447/2019 e Portaria SCTIE nº 22/2019]
			Alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias [Relatório Técnico nº 417/2018 e Portaria SCTIE/MS nº 87/2018]
357/2018	Atualização de todo o conteúdo do PCDT, com destaque para a Incorporação no SUS dos medicamentos fingolimode para o tratamento de esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona	Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer [Relatório Técnico nº 257/2017 e Portaria SCTIE/MS nº 14/2017]	Fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente após a 1ª falha terapêutica [Relatório Técnico nº 226/2016 e Portaria SCTIE/MS nº 33/2016]
		Teriflunomida para primeira linha de tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente [Relatório Técnico nº	

Número do Relatório	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporadas ou alterado o uso (ampliação e restrição) no SUS	Não incorporadas ao SUS
	ou glatirâmer, além da incorporação no SUS dos medicamentos teriflunomida e fumarato de dimetila para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla	259/2017 e Portaria SCTIE/MS nº 19/2017]	
		Fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer [Relatório Técnico nº 286/2017 e Portaria SCTIE/MS nº 39/2017]	Alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer [Relatório Técnico nº 307/2017 e Portaria SCTIE/MS nº 43/2017]
		Restringir uso de Betainterferonas no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) [Relatório Técnico nº 216/2016 e Portaria SCTIE/MS nº 44/2017]	
Port SAS/MS nº 391/2015	Atualização de todo o conteúdo do PCDT	Não possui	Não possui
Port SAS/MS nº 1.505/2014	Atualização de todo o conteúdo do PCDT	Fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla [Relatório Técnico nº 113/2014 e Portaria Nº 24/2014]	Natalizumabe 300mg para esclerose múltipla [Relatório Técnico nº 72/2013 e Portaria Nº 42/2013]
Port SAS/MS nº 1.323/2013	Atualização de todo o conteúdo do PCDT	Não possui	Fingolimode para tratamento da esclerose múltipla [Relatório Técnico nº 04/2012 e Portaria Nº 25/2012]
Port SAS/MS nº 493/2010	Criação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esclerose Múltipla	Não possui	Não possui



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136